Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	16 107619 0000 0000	2016-04-27 15:40:36	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 908
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	41201	$ 64000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención** (200 caractares o espacios máximos)
	AMINO-HETEROARIL-BENZAMIDAS COMO INHIBIDORES DE CINASA

2	**Datos del Solicitante**			
	Nombre:	NOVARTIS AG	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
	Dirección:	Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel	**Domicilio/País de constitución:**	SUIZA - BASEL - BASEL

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☒ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE

Número: 900043231-

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	NOVARTIS AG	NN	900043231

4	**Datos del Inventor**			
	Nombre:	Jeffrey T BAGDANOFF	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com

Dirección:	Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4 Emeryville, California 94608	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - EMERYVILLE

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	☒ No Aplica

Número: -

5	**Inventor(es)**

	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	BAGDANOFF Jeffrey T	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2.	DING Yu	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3.	HAN Wooseok	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4.	HUANG Zilin	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
5.	JIANG Qun	REPUBLICA POPULAR DE CHINA
6.	JIN Jeff Xianming	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
7.	KOU Xiang	REPUBLICA POPULAR DE CHINA
8.	LEE Patrick	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
9.	LINDVALL Mika	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
10.	MIN Zhongcheng	REPUBLICA POPULAR DE CHINA
11.	PAN Yue	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
12.	PECCHI Sabina	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
13.	PFISTER Keith Bruce	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
14.	POON Daniel	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

15.	RAUNIYAR Vivek	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
16.	WANG Xiaojing Michael	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
17.	ZHANG Qiong	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
18.	ZHOU Jianguang	REPUBLICA POPULAR DE CHINA
19.	ZHU Shejin	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6	**Datos Inventor(es)**

	País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	EMERYVILLE	Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4 Emeryville, California 94608
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	EMERYVILLE	Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4 Emeryville, California 94608
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	EMERYVILLE	Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4 Emeryville, California 94608
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	FOSTER CITY	133 Beach Park Blvd. Foster City, California 94404
5.	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	JIANGSU	CHANGSHU	#18 Tonglian Road Riverside Industrial Park Changshu Economic Development Zone Changshu, Jiangsu 215537

6.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	EMERYVILLE	Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4 Emeryville, California 94608
7.	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	SHANGHAI	PUDONG	Building 8, 898 Halei Road Pudong District Shanghai 201203
8.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	EMERYVILLE	Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4 Emeryville, California 94608
9.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	EMERYVILLE	Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4 Emeryville, California 94608
10.	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	JIANGSU	CHANGSHU	#18 Tonglian Road Riverside Industrial Park Changshu Economic Development Zone Changshu, Jiangsu 215537
11.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	EMERYVILLE	Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4 Emeryville, California 94608
12.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	OAKLAND	5834 Merriewood Drive Oakland, California 94611
13.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	EMERYVILLE	Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4 Emeryville, California 94608
14.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	EMERYVILLE	Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4 Emeryville, California 94608
15.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	EMERYVILLE	Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4 Emeryville, California 94608
16.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	EMERYVILLE	Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4 Emeryville, California 94608
17.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	EMERYVILLE	Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4 Emeryville, California 94608

18.	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	JIANGSU	CHANGSHU	#18 Tonglian Road Riverside Industrial Park Changshu Economic Development Zone Changshu, Jiangsu 215537
19.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	EMERYVILLE	Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4 Emeryville, California 94608

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	patents@olartemoure.com	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 79782747-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/US2014/062913	**Fecha Solicitud:**	29/10/2014
Número Publicacion:	WO2015/066188	**Fecha Publicacion:**	07/05/2015

9	**Declaraciones de prioridad**	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	**Codigo del país**	**(31) No. Solicitud**	**(32) Fecha**
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/898,761	01/11/2013
2.	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	CN	PCT/CN2014/088409	11/10/2014

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		30	**Pago Reivindicaciones:**	No

11	Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☒ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

AMINO-HETEROARIL-BENZAMIDAS
COMO INHIBIDORES DE CINASA

ANTECEDENTES

Las cinasas de proteína están involucradas en cascadas de señalización muy complejas que regulan la mayoría de las funciones celulares, incluyendo la sobrevivencia y la proliferación. Estas sendas de señalización se han estudiado mucho, en particular en el contexto de los trastornos causados por la función celular mal regulada, tales como cáncer. Las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERKs) son una clase de cinasas de señalización que están involucradas en el transporte de las señales extracelulares en las células y en los organelos subcelulares. ERK1 y 2 (ERK1/2) son cinasas en la senda de cinasa de proteína activada por mitógeno (MAPK), y son también referidas como p42 y p44, respectivamente. ERK1 y ERK2 están presentes en cantidades relativamente grandes en las células (aproximadamente 10^7 moléculas por célula), y están involucradas en la regulación de un amplio rango de actividades. En realidad, se sabe que la mala regulación de la cascada de ERK1/2 provoca una variedad de patologías, incluyendo las enfermedades neurodegenerativas, enfermedades del desarrollo, diabetes y cáncer. Wortzel y Seger, Genes & Cancer, 2: 195-209 (2011), publicado en línea el 9 de mayo de 2011.

La función de ERK1/2 en el cáncer es de un interés especial debido a que se cree que las mutaciones activadoras corriente arriba

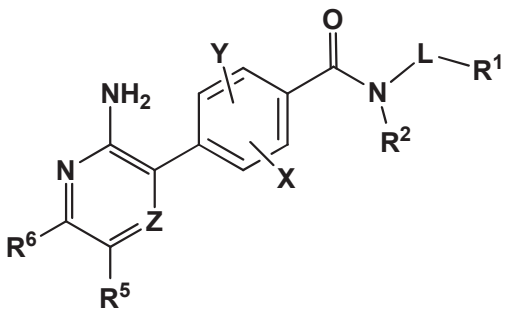
de ERK1/2 en su cascada de señalización son responsables de más de la mitad de todos los cánceres. Más aún, también se encontró una actividad excesiva de ERK1/2 en los cánceres en donde no se mutaron los componentes corriente arriba, sugiriendo que la señalización de ERK1/2 tiene una función en la carcinogénesis, incluso en los cánceres sin activaciones mutacionales. También se ha demostrado que la senda de ERK controla la migración e invasión de las células tumorales y, por consiguiente, puede estar asociada con la metástasis. Véase A. von Thun y colaboradores, *ERK2 drives tumour cell migration in 3D microenvironments by suppressing expression of Rab17 and Liprin-β2*, J. Cell Sciences, fecha de publicación en línea 10 de febrero de 2012. En adición, se ha reportado que el silenciamiento de cualquiera de ERK1 o ERK2 utilizando células de melanoma aniquiladas por el shARN en cultivo, también hace que las células de melanoma sean más sensibles a los inhibidores de BRAF. J. Qin y colaboradores, J. Translational Med. 10: 15 (2012). También se reporta que los inhibidores de ERK1 y 2 son efectivos sobre las células tumorales resistentes a los inhibidores de MEK, y que la inhibición de MEK y ERK simultáneamente proporciona una actividad sinérgica. *Molec. Cancer Therapeutics*, Volumen 11, 1143 (Mayo de 2012).

Se han reportado los derivados de indazol actuando como inhibidores de ERK como productos terapéuticos para el tratamiento de cánceres. Publicaciones Internacionales Números WO2012/030685; WO2007/070398; WO2008/153858. También se han reportado

ciertos compuestos de 2-amino-piridina/pirimidina con un enlace de biarilo a un piridona o a un anillo similar como inhibidores de ERK útiles para el tratamiento de cáncer y de los trastornos hiperproliferativos: Publicación Internacional Número WO2013/130976. También se han dado a conocer otros inhibidores de ERK como agentes terapéuticos, véase, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO2004/016597. Debido a su valor terapéutico, se necesitan nuevos inhibidores de ERK1 y/o ERK2 para tratar los trastornos asociados con los niveles indeseados de actividad de ERK1/2. La presente invención proporciona compuestos novedosos que inhiben ERK1 o ERK2 o ambas, para usarse en el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer, que están asociadas con una actividad excesiva de ERK1 y/o ERK2.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclilo de 5 a 8

miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo, fenilo, -SO_2-fenilo, -C(O)-fenilo, -$C(R^8)_2$-fenilo, y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde estos heterociclilo y heteroarilo contienen de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo,

y en donde los sustituyentes opcionales para R^1 son de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de D, halógeno, hidroxilo, amino, -$N(R^8)_2$, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -S-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, oxo (excepto en los anillos aromáticos), CN, $COOR^8$, $CON(R^8)_2$, -NR^8-C(O)R^8, -NR^8-C(O)OR^8 -SO_2R^8, -$NR^8SO_2R^8$, y $SO_2N(R^8)_2$, en donde cada R^8 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

L es un enlace, o L puede ser un alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono, alquinileno de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo, en donde L está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^{11}, D, OH, NH_2, -NHR^{11}, -NHC(=O)R^{11}, -NHC(=O)-OR^{11}, -NHC(=O)-NH_2, -NHC(=O)-NHR^{11}, -$N(R^{11})_2$, CN, halógeno, N_3, $CON(R^7)_2$, y $COOR^7$; en donde

cada R^{11} es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, los cuales pueden estar sustituidos con hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de D, halógeno, OH, NH_2, -NHMe, $-NMe_2$, $-OP(O)(OH)_2$ y O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X e Y se seleccionan independientemente a partir de H, D, halógeno, CN, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o aril-alquilo de 1 a 2 átomos de carbono-, en donde el arilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono están opcionalmente sustituidos con halógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo;

o R^2 se puede ciclar con X para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, fusionado con el anillo de fenilo con el que X está unido,

o R^2 se puede ciclar con L para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S,

en donde el anillo heterocíclico opcional formado por R^2 ciclándose con X, o por R^2 ciclándose con L, puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente

seleccionados a partir de CN, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, CN, $COOR^7$, $CON(R^7)_2$, y $-SO_2R^7$;

cada R^7 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Z es N o CR^4;

R^4 es H, D, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^5 se selecciona a partir de $–C(O)-R^{5a}$ y R^{5a}; en donde R^{5a} es un cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 8 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros saturado o insaturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, fenilo, o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde los sustituyentes opcionales para R^5 son de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir de D, halógeno, hidroxilo, amino, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, oxo (excepto en los anillos aromáticos), CN, $-COOR^9$,

$-C(O)R^9$, $CON(R^9)_2$, $-NR^9C(O)R^9$, $-NR^9CO_2R^9$, $-SO_2R^9$, $-NR^9SO_2R^9$, y $-SO_2N(R^9)_2$, en donde cada R^9 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de D, halógeno, OH, NH_2, NHMe y NMe_2; y dos sustituyentes sobre los mismos átomos de carbono o los átomos de carbono adyacentes de R^5 se pueden tomar juntos opcionalmente para formar un anillo de 5 a 6 miembros que puede ser saturado o aromático, y contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de D, Me, halógeno, OH, oxo, O-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino; y

R^6 es H, D, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, por ejemplo, una forma de sal de HCl, y las versiones isotópicamente enriquecidas de los compuestos y sales, en especial las versiones deuteradas de los compuestos, y las sales de los mismos. Estos compuestos son inhibidores de ERK1 y/o ERK2, y, de conformidad con lo anterior, son útiles para tratar las condiciones asociadas con niveles excesivos o indeseados de actividad de ERK1 y/o ERK2, en particular los cánceres que responden a los inhibidores de ERK1 y/o ERK2.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones

farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), o cualquiera de las sub-clases del mismo que se describen en la presente, mezclado con cuando menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente mezclado con dos o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones son también útiles para tratar las condiciones asociadas con niveles excesivos o indeseados de actividad de ERK1 y/o ERK2, en particular los cánceres que responden a los inhibidores de ERK1 y/o ERK2. Las composiciones también pueden comprender uno o más co-agentes terapéuticos, tales como aquéllos descritos en la presente, para mejorar el tratamiento de la condición tratada o de los síntomas asociados de la condición.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de una condición caracterizada por niveles excesivos o indeseados de actividad de una o ambas de ERK1 y ERK2, en donde el método comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o cualquier subgénero del mismo, como se describe en la presente, o una composición farmacéutica que comprende ese compuesto. El sujeto puede ser un mamífero, y es de preferencia un ser humano, y es típicamente un sujeto diagnosticado con una condición asociada con una actividad excesiva de ERK1 y/o ERK2. Las condiciones que se pueden tratar mediante los compuestos y métodos descritos en la presente incluyen diversas formas de cáncer que responden a los inhibidores de ERK1/2, tales como tumores sólidos, adenoma, cáncer

de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer colo-rectal, cáncer de colon, carcinoma epidérmico, carcinoma folicular, cánceres genitourinarios, glioblastoma, cánceres de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, hepatoma, cáncer de riñón, cánceres de pulmón, tales como cáncer pulmonar microcelular o no microcelular, leucemias, tales como leucemia mieloblástica aguda (AML) o leucemia mieloblástica crónica (CML), mieloma múltiple, trastornos linfoides, cánceres de piel incluyendo melanoma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, sarcoma, cáncer testicular, y cáncer de tiroides. Los compuestos se indican especialmente para usarse en el tratamiento de melanoma, cáncer de ovario, cáncer de tiroides, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer cervical, cáncer de cabeza y cuello, y leucemias, incluyendo leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia mieloblástica aguda (AML) y leucemia mieloblástica crónica (CML). Las indicaciones de un interés especial para el uso de los compuestos de la invención incluyen cánceres en donde están presentes mutaciones de BRAF como V600E, por ejemplo, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de tiroides, cáncer colo-rectal y cáncer de pulmón; cáncer de mama en donde la senda de MAPK y/o de PI3K está desregulada; cánceres asociados con mutaciones de KRAS, tales como cáncer de pulmón, cáncer pancreático, y cáncer colo-rectal; cánceres que tienen mutaciones de ERK2, tales como cánceres cervicales o de cabeza y cuello; leucemia, en especial cuando exhibe mutaciones de NF-1; y

cáncer pulmonar no microcelular en donde está mutado el EGFR.

En un aspecto, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), y los subgéneros de la fórmula (I) descritos en la presente, así como las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, y todos los estereoisómeros (incluyendo los diaestereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y las versiones isotópicamente enriquecidas de los mismos (incluyendo las sustituciones con deuterio). Los compuestos de la presente invención también comprenden polimorfos de los compuestos de la fórmula I (o de las subfórmulas de la misma), y las sales de los mismos. Estos compuestos pueden ser para usarse en el tratamiento de las condiciones que respondan a un inhibidor de ERK1/2, tales como aquéllas descritas en la presente, y para utilizarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos, y se pueden utilizar en combinación con co-agentes terapéuticos para el tratamiento de estos trastornos. Las composiciones farmacéuticas y los métodos descritos en la presente también se pueden utilizar o se pueden formular con un agente co-terapéutico; por ejemplo, los compuestos de la fórmula I, y las sub-fórmulas de la misma, se pueden utilizar o formular con los inhibidores de B-RAF y otros agentes terapéuticos como se describen adicionalmente en la presente.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para la elaboración de los compuestos de la fórmula I, así como los compuestos intermediarios clave útiles para la elaboración de los

compuestos de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la base libre de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida.

La Figura 2 es una termografía de DSC/TGA de la base libre de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida.

La Figura 3 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma de sal de HCl de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida.

La Figura 4 es una termografía de DSC/TGA de la forma de sal de HCl de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se aplican las siguientes definiciones a menos que se disponga de otra manera o que sea evidente a partir del contexto:

Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" (o halo) se refiere a flúor, bromo, cloro o yodo. Los grupos y fracciones sustituidos por halógeno, tales como alquilo sustituido por halógeno (halo-alquilo) pueden estar mono-, poli- o per-halogenados. Cloro y

flúor son los sustituyentes de halógeno preferidos sobre los grupos alquilo o cicloalquilo, a menos que se especifique de otra manera; se prefieren con frecuencia flúor, cloro, y bromo sobre los grupos arilo o heteroarilo, a menos que se especifique de otra manera.

Como se utiliza en la presente, el término “heteroátomos” se refiere a los átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), en particular nitrógeno u oxígeno, a menos que se disponga de otra manera.

Como se utiliza en la presente, el término “opcionalmente sustituido” indica que un grupo descrito puede estar insustituido o puede estar sustituido. No se pretende que los grupos sustituidos abarquen números, colocación, o selecciones de los grupos sustituyentes que darían como resultado un compuesto que no se espera que sea estable en agua a temperatura ambiente durante cuando menos el tiempo suficiente para administrarse como un agente farmacéutico. Cuando están presentes múltiples sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente a menos que se indique de otra manera, de modo que, cuando están presentes 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo” se refiere a una fracción de hidrocarburo completamente saturado ramificado o no ramificado que tiene hasta 10 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de hidrocarburo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4

átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, n-decilo, y similares.

Un alquilo sustituido es un grupo alquilo que contiene uno o más sustituyentes en lugar de átomos de hidrógeno del alquilo insustituido, tal como uno, dos o tres sustituyentes, o de 1 a 4 sustituyentes, hasta el número de hidrógenos presentes sobre el grupo alquilo insustituido. Los sustituyentes adecuados para los grupos alquilo, si no se especifica de otra manera, se pueden seleccionar a partir de halógeno, D, CN, oxo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido o insustituido, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido o insustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo, fenilo sustituido o insustituido, amino, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, -C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, COO-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), -O(C=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, –NHC(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y –NHC(=O)$OC_{1\text{-}4\ \text{grupos alquilo}}$; cuando los sustituyentes para sustituido alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, sustituido cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

carbono, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, y fenilo sustituido son hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, D, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, hidroxilo, y CN. Los sustituyentes preferidos para los grupos alquilo, a menos que se especifique de otra manera, incluyen los grupos halógeno, CN, oxo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo, amino, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, -C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, -COO-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), -O(C=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, –NHC(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y –NHC(=O)O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, el término “alquileno” se refiere a un grupo alquilo divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y dos valencias abiertas para unirse a otros componentes moleculares. Los dos componentes moleculares unidos a un alquileno pueden estar sobre el mismo átomo de carbono o sobre diferentes átomos de carbono; por consiguiente, por ejemplo, propileno es un alquileno de 3 átomos de carbono que puede estar 1,1-disustituido, 1,2-disustituido o 1,3-disustituido. A menos que se disponga de otra manera, alquileno se refiere a las fracciones que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, o

de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno normal, isopropileno, butileno normal, butileno secundario, isobutileno, terbutileno, pentileno normal, isopentileno, neopentileno, hexileno normal, 3-metil-hexileno, 2,2-dimetil-pentileno, 2,3-dimetil-pentileno, heptileno normal, octileno normal, nonileno normal, decileno normal, y similares. Un alquileno sustituido es un grupo alquileno que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes; a menos que se especifique de otra manera; los sustituyentes adecuados y preferidos se seleccionan a partir de los sustituyentes descritos como adecuados y preferidos para los grupos alquilo.

De una manera similar, “alquenileno" y "alquinileno” se refieren a los grupos alquileno que tienen un doble enlace o un triple enlace, respectivamente; son típicamente de 2 a 6 y con frecuencia de 2 a 4 átomos de carbono de longitud, y pueden estar sustituidos como se explica para los grupos alquileno en general.

Como se utiliza en la presente, el término “halo-alquilo” se refiere a un alquilo, como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halógeno, como se definen en la presente. A menos que se especifique de otra manera, la porción de alquilo del halo-alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El halo-alquilo puede ser mono-halo-alquilo, di-halo-alquilo, tri-halo-alquilo, o poli-halo-alquilo, incluyendo per-halo-alquilo. Un mono-halo-alquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos di-

halo-alquilo y poli-halo-alquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Típicamente, el poli-halo-alquilo contiene hasta 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de halo-alquilo incluyen fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, pentafluoro-etilo, heptafluoro-propilo, difluoro-cloro-metilo, dicloro-fluoro-metilo, difluoro-etilo, difluoro-propilo, dicloro-etilo y dicloro-propilo. Un perhalo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno, por ejemplo, trifluoro-metilo. Los grupos halo-alquilo preferidos, a menos que se especifique de otra manera, incluyen los grupos metilo y etilo monofluoro-, difluoro- y trifluoro-sustituidos, por ejemplo, CF_3, CF_2H, CFH_2, y CH_2CF_3.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo" se refiere a un alquil-O-, en donde el alquilo es como se define anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terbutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, y similares. Típicamente, los grupos alcoxilo tienen de 1 a 6 átomos de carbono, más comúnmente de 1 a 4 átomos de carbono.

Un “alcoxilo sustituido" es un grupo alcoxilo que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes sobre la porción de alquilo del alcoxilo. A menos que se especifique de otra manera, los sustituyentes adecuados y preferidos se seleccionan a partir de los sustituyentes enlistados anteriormente para los grupos alquilo,

excepto que hidroxilo y amino no están normalmente presentes sobre el átomo de carbono que está directamente unido al oxígeno del grupo ‘alquil-O’ sustituido.

Como se utiliza en la presente, el término “halo-alcoxilo" se refiere a halo-alquil-O-, en donde el halo-alquilo se define anteriormente. Los ejemplos representativos de halo-alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, fluoro-metoxilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, tricloro-metoxilo, 2-cloro-etoxilo, 2,2,2-trifluoro-etoxilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxilo, y similares. Típicamente, los grupos halo-alquiloxilo tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y hasta tres halógenos, por ejemplo, los grupos metoxilo y los grupos etoxilo monofluoro-, difluoro- y trifluoro-sustituidos.

De una manera similar, cada parte de alquilo de otros grupos como “alquil-amino-carbonilo", "alcoxi-alquilo", “alcoxi-carbonilo", “alcoxi-carbonil-alquilo", “alquil-sulfonilo", “alquil-sulfoxilo”, “alquil-amino”, “halo-alquilo” tendrá el mismo significado que se describe en la definición de "alquilo" anteriormente mencionada. Cuando se utiliza de esta manera, a menos que se indique de otra manera, el grupo alquilo con frecuencia es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y no está adicionalmente sustituido por grupos diferentes del componente mencionado. Cuando estos grupos alquilo están sustituidos, los sustituyentes adecuados se seleccionan a partir de los sustituyentes adecuados o preferidos mencionados anteriormente para los grupos alquilo, a menos que se especifique de otra manera.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se

refiere a los grupos hidrocarburo no aromáticos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o espirocíclicos de 3 a 12 átomos de carbono saturados o insaturados; el grupo cicloalquilo puede estar insaturado, y se puede fusionar con otro anillo que puede ser saturado, insaturado o aromático, en el entendido de que el átomo del anillo del grupo cicloalquilo que se conecta con la fórmula molecular de interés no es un átomo de anillo aromático. A menos que se disponga de otra manera, cicloalquilo se refiere a los grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono en el anillo, o entre 3 y 7 átomos de carbono en el anillo. De preferencia, los grupos cicloalquilo, a menos que se especifique de otra manera, son anillos monocíclicos saturados que tienen de 3 a 7 átomos en el anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Un cicloalquilo sustituido es un grupo cicloalquilo sustituido por 1 a 3 (uno, dos, tres), o más de tres sustituyentes, hasta el número de hidrógenos sobre el grupo insustituido. Típicamente, un cicloalquilo sustituido tendrá de 1 a 4 o de 1 a 2 sustituyentes. Los sustituyentes adecuados, a menos que se especifique de otra manera, se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, nitro, oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-imino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-imino, hidroxi-imino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

alqueniloxilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquiniloxilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, carboxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, di- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfamoílo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-sulfonilo, en donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, los residuos de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo) puede estar adicionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados en cada presentación a partir de la lista de sustituyentes para los grupos 'alquilo' en la presente. Los sustituyentes preferidos para un cicloalquilo, a menos que se especifique de otra manera, incluyen alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y los grupos sustituyentes enlistados anteriormente como los sustituyentes preferidos para los grupos alquilo.

Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, y similares.

De una manera similar, cada parte de cicloalquilo de otros grupos como "cicloalquiloxilo", "cicloalcoxi-alquilo", "cicloalcoxi-

carbonilo", "cicloalcoxi-carbonil-alquilo", "cicloalquil-sulfonilo", “halo-cicloalquilo” tendrán el mismo significado que se describe en la definición anterior de "cicloalquilo”. Cuando se utiliza en estos términos, el cicloalquilo es típicamente un anillo monocíclico de 3 a 7 átomos de carbono que está insustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos, comúnmente 1 a 2 grupos. Cuando está (opcionalmente) sustituido, los sustituyentes son típicamente seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y los grupos estipulados anteriormente como adecuados, o los sustituyentes preferidos para los grupos alquilo, a menos que se especifique de otra manera.

Como se utiliza en la presente, el término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en la porción del anillo. Típicamente, arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, con frecuencia de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo o naftilo. Algunas veces se prefiere fenilo. Adicionalmente, el término "arilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un sustituyente aromático, el cual puede ser un solo anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos que están fusionados entre sí. Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo y 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo, en el entendido de que el tetrahidro-naftilo se conecta con la fórmula que se describe a través de un átomo de carbono del anillo aromático del grupo tetrahidro-naftilo.

Un arilo sustituido es un grupo arilo sustituido por 1 a 5 (tal como uno, o dos, o tres) sustituyentes independientemente

seleccionados a partir del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueniloxilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquiniloxilo de 2 a 4 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, carboxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, di- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, di- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, sulfamoílo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfamoílo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-sulfonilo, en donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, los residuos de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo) puede estar adicionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados en cada presentación a partir de los grupos enlistados anteriormente como los sustituyentes adecuados para los grupos alquilo. Los sustituyentes preferidos para un grupo arilo sustituido, a menos que se especifique de otra manera, son alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, CN, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido o insustituido, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono

sustituido o insustituido, hetero-cicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o insustituido que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo, amino, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, -C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, COO-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), -O(C=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, –NHC(=O) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y –NHC(=O)O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cuando los sustituyentes para alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido, hetero-cicloalquilo de 3 a 6 miembros, y alquilo sustituido, son hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, hidroxilo, y CN.

De una manera similar, cada parte de arilo de otros grupos como “ariloxilo", “ariloxi-alquilo”, “ariloxi-carbonilo", “ariloxi-carbonil-alquilo" tendrá el mismo significado que se describe en la definición anteriormente mencionada de “arilo".

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclilo" o "hetero-cicloalquilo” se refiere a un radical heterocíclico que está saturado o parcialmente insaturado pero no aromático, y puede ser un anillo monocíclico o policíclico, incluyendo un sistema de anillo bicíclico, tricíclico o espirocíclico fusionado o puenteado. Un

heterociclo o heterociclilo contiene cuando menos un átomo que no es de carbono como un miembro del anillo, típicamente N, O o S a menos que se especifique de otra manera. A menos que se especifique de otra manera, un grupo heterociclilo tiene de 3 a 10, y de preferencia de 4 a 7 átomos en el anillo; en donde uno o más, de preferencia uno a cuatro, en especial uno o dos átomos en el anillo son heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O, S y N (siendo los átomos restantes del anillo, por consiguiente, de carbono). Un heterociclilo insaturado puede tener uno o dos dobles enlaces, pero no es aromático. De preferencia, a menos que se describan como insaturados, los grupos heterociclilo en los compuestos de la invención son anillos individuales saturados. Incluso cuando a veces se describa como, por ejemplo, un grupo de 5 a 6 átomos de carbono, un heterociclo contiene cuando menos un heteroátomo como un átomo del anillo y tiene el número total mencionado de átomos en el anillo, por ejemplo, 5 o 6 en este ejemplo; de modo que un grupo heterociclilo de 5 a 6 átomos de carbono se refiere a un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, en donde cuando menos un miembro del anillo es un heteroátomo. De preferencia, un grupo heterociclilo tiene uno o dos heteroátomos como átomos en el anillo, y de preferencia los heteroátomos no están directamente conectados unos con otros. El anillo enlazador (es decir, el anillo que se conecta a la fórmula de interés) de preferencia tiene de 4 a 7 átomos en el anillo. El grupo heterocíclico se puede fusionar con un anillo aromático, en el entendido de que el átomo del grupo heterocíclico unido a la fórmula

de interés no es aromático. El grupo heterocíclico se puede unir a la fórmula de interés por medio de un heteroátomo (típicamente nitrógeno) o de un átomo de carbono del grupo heterocíclico. El heterociclilo pueden comprender anillos fusionados o puenteados, así como sistemas de anillos espirocíclicos (por ejemplo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.3]-heptano), y solamente un anillo de un grupo heterocíclico policíclico necesita contener un heteroátomo como un átomo en el anillo. Los ejemplos de los heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidro-pirano, dihidro-pirano, oxatiolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

Un heterociclilo sustituido es un grupo heterociclilo independientemente sustituido por 1 a 5 (tal como uno, o dos, o tres) sustituyentes seleccionados a partir de los sustituyentes descritos anteriormente como adecuados o preferidos para un grupo cicloalquilo, a menos que se especifique de otra manera.

De una manera similar, cada parte de heterociclilo de otros grupos como “hetero-cicliloxilo", “hetero-cicliloxi-alquilo”, “hetero-cicliloxi-carbonilo" tendrá el mismo significado que se describe en la definición anteriormente mencionada de “heterociclilo".

Un “éter cíclico", como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo heterocíclico que contiene O como un átomo en el anillo, típicamente un anillo de 4 a 8 miembros, por ejemplo, oxetano,

tetrahidrofurano (THF) o tetrahidro-pirano. Un éter cíclico de 5 a 8 miembros puede contener dos átomos de oxígeno no adyacentes como miembros del anillo, por ejemplo, dioxano y dioxolano. Estos anillos pueden estar sustituidos como para los anillos heterocíclicos; los sustituyentes preferidos, si no se especifica de otra manera, incluyen alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo), CN, OH, NH_2, NHR, NR_2, COOH, COOR, $CONR_2$, y OR, en donde cada R es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, por razones de estabilidad, los sustituyentes de OH, NH_2, NHR, y NR_2 no están unidos en un átomo de carbono del anillo directamente enlazado a un átomo de oxígeno en el anillo.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico o bicíclico o tricíclico, de 5 a 14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos como miembros del anillo; los heteroátomos se seleccionan a partir de N, O y S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5 a 10 miembros, por ejemplo, un grupo monocíclico de 5 a 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 10 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-(1,2,4-triazolilo), 4- o 5-(1,2,3-triazolilo), 1- o 2- o 3-tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4-, o 5-pirimidinilo.

El término “heteroarilo" también se refiere a un grupo en donde

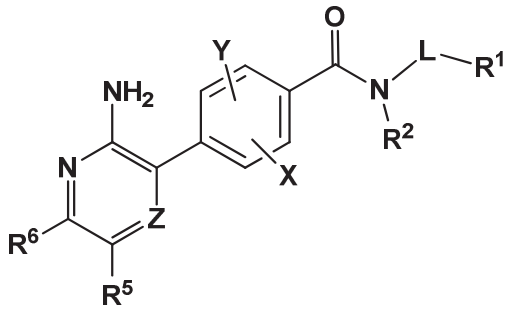
un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos de arilo, cicloalquilo, o heterociclilo, en donde el radical o el punto de unión a la fórmula de interés está sobre un anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8- indolizinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, y 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo.

Un heteroarilo sustituido es un grupo heteroarilo que tiene uno o más sustituyentes sobre el anillo de heteroarilo reemplazando un átomo de hidrógeno que estaría sobre el heteroarilo insustituido, típicamente 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de los sustituyentes descritos anteriormente como adecuados o preferidos para un grupo arilo, a menos que se especifique de otra manera.

De una manera similar, cada parte de heteroarilo de otros grupos como “heteroariloxilo", “heteroariloxi-alquilo”, “heteroariloxi-carbonilo" tendrán el mismo significado que se describe en la definición anteriormente mencionada de “heteroarilo".

En la presente, se describen diferentes modalidades de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras modalidades de la presente invención. Las siguientes modalidades enumeradas son representativas de la invención.

Modalidad 1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclilo de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo, fenilo, -SO_2-fenilo, -C(O)-fenilo, -$C(R^8)_2$-fenilo, y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde estos heterociclilo y heteroarilo contienen de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo,

y en donde los sustituyentes opcionales para R^1 son de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de D, halógeno, hidroxilo, amino, -$N(R^8)_2$, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -S-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, oxo (excepto en los anillos aromáticos), CN, $COOR^8$, $CON(R^8)_2$, -NR^8-C(O)R^8, -NR^8-C(O)OR^8 -SO_2R^8, -$NR^8SO_2R^8$, y $SO_2N(R^8)_2$, en donde cada R^8 es

independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

L es un enlace, o L puede ser un alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono, alquinileno de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo, en donde L está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^{11}, D, OH, NH_2, $-NHR^{11}$, $-NHC(=O)R^{11}$, $-NHC(=O)-OR^{11}$, $-NHC(=O)-NH_2$, $-NHC(=O)-NHR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, CN, halógeno, N_3, $CON(R^7)_2$, y $COOR^7$; en donde cada R^{11} es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, los cuales pueden estar sustituidos con hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de D, halógeno, OH, NH_2,-NHMe, $-NMe_2$, $-OP(O)(OH)_2$ y O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X e Y se seleccionan independientemente a partir de H, D, halógeno, CN, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o aril-alquilo de 1 a 2 átomos de carbono-, en donde el arilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono están opcionalmente sustituidos con halógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo;

o R^2 se puede ciclar con X para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S fusionados con el anillo de fenilo con el que X está unido,

o R^2 se puede ciclar con L para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S,

en donde el anillo heterocíclico opcional formado por R^2 ciclándose con X, o por R^2 ciclándose con L, puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados a partir de CN, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, CN, $COOR^7$, $CON(R^7)_2$, y $-SO_2R^7$;

cada R^7 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Z es N o CR^4;

R^4 es H, D, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^5 se selecciona a partir de $–C(O)-R^{5a}$ y R^{5a}; en donde R^{5a} es un cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 8 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros saturado o insaturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, fenilo, o un anillo

de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde los sustituyentes opcionales para R^5 son de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir de D, halógeno, hidroxilo, amino, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, oxo (excepto en los anillos aromáticos), CN, $-COOR^9$, $-C(O)R^9$, $CON(R^9)_2$, $-NR^9C(O)R^9$, $-NR^9CO_2R^9$, $-SO_2R^9$, $-NR^9SO_2R^9$, y $-SO_2N(R^9)_2$, en donde cada R^9 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de D, halógeno, OH, NH_2, NHMe y NMe_2; y dos sustituyentes sobre los mismos átomos de carbono o los átomos de carbono adyacentes de R^5 se pueden tomar juntos opcionalmente para formar un anillo de 5 a 6 miembros que puede ser saturado o aromático y contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de D, Me, halógeno, OH, oxo, O-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino; y

R^6 es H, D, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 2. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es N.

Modalidad 3. El compuesto de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es CH.

Modalidad 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es H o Me.

Modalidad 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es H.

Modalidad 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 se selecciona a partir de $–C(O)-R^{5a}$ y R^{5a}; en donde R^{5a} se selecciona a partir de cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclilo de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de D, halógeno, CN, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-SO_2R'$, $-N(R')_2$, $-NR'-C(O)-R'$, y $–SO_2NR'_2$, en donde cada R' es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 6, en donde R^5 se selecciona a partir de $–C(O)-R^{5a}$ y

R^{5a}; en donde R^{5a} se selecciona a partir de fenilo, piridina, piridona, pirazina, piridazina, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, imidazol, isotiazol, isoxazol, furano, y tiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente a partir de halógeno, D, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, $COOR^9$, $CON(R^9)_2$, y $-SO_2R^9$, en donde cada R^9 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 8. El compuesto de la modalidad 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 se selecciona a partir de $–C(O)-R^{5a}$ y R^{5a}; en donde R^{5a} es heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono que contiene cuando menos un N como un miembro del anillo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 9. El compuesto de la modalidad 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 se selecciona a partir de $–C(O)-R^{5a}$ y R^{5a}; en donde R^{5a} es pirazol o triazol y está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1

a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 6, en donde R^5 se selecciona a partir de –C(O)-R^{5a} y R^{5a}; en donde R^{5a} se selecciona a partir de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, tetrahidro-pirano, dihidro-pirano, tetrahidrofurano (THF), oxetano, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidro-tiopirano (tiaciclohexano), y tetrahidro-tiofurano (tiaciclopentano), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, D, CN, $N(R^9)_2$, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, CN, $COOR^9$, $CON(R^9)_2$, -NHC(O)R^9, -NH $COOR^9$, -$NHSO_2R^9$, y -SO_2R^9, en donde cada R^9 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

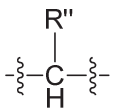
Modalidad 11. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 10, en donde R^1 es fenilo y está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, D, CN, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, SR', -SO_2R', -$N(R')_2$, -NR'-C(O)-R', y –$SO_2NR'_2$, en donde cada R' es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halo-alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono.

Modalidad 12. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 10, en donde R^1 es tiofeno, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina, y está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-SO_2R'$, $-N(R')_2$, $-NR'-C(O)-R'$, y $-SO_2NR'_2$, en donde cada R' es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L se selecciona a partir del grupo que consiste en: ciclopropan-1,1-di-ilo; ciclopropan-1,2-di-ilo; y –CHR"-, en donde R" es H, D, o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de D, hidroxilo, halógeno, amino, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)-amino, y alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono.

Modalidad 14. El compuesto de la modalidad 13, en donde L es:



en donde R" es metilo, o etilo, y está opcionalmente sustituido

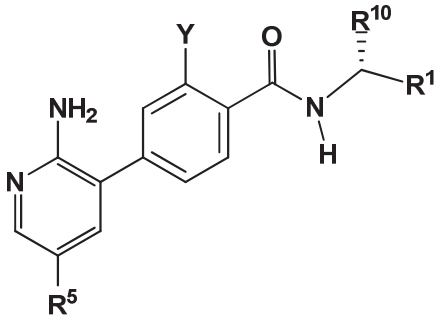
con flúor, amino, hidroxilo, metil-amino, etil-amino, dimetil-amino, $-OP(O)(OH)_2$, metoxilo o etoxilo.

Modalidad 15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 y L se enlazan entre sí para formar un grupo heterocíclico seleccionado a partir de morfolina, piperidina, tiomorfolina, piperazina, y pirrolidina que se une a R^1 y también está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, CN, $COOR^7$, $CON(R^7)_2$, y $-SO_2R^7$, en donde cada R^7 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 16. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 15, en donde Y es H, metilo, o halógeno.

Modalidad 17. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde X es H, o R^2 se cicla con X para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros fusionado con el anillo de fenilo con el que X está unido, en donde el anillo de 5 a 7 miembros está opcionalmente sustituido como se describe en la modalidad 1.

Modalidad 18. El compuesto de la modalidad 1, el cual es de la fórmula IA:



(IA)

en donde R^5 es pirazol, imidazol, isoxazol, isotiazol, oxazol, triazol, o tiazol, el cual puede estar sustituido con hasta dos grupos independientemente seleccionados a partir de D, F, Cl, CN, Me, OMe, Et, iPr, OEt, y CF_3;

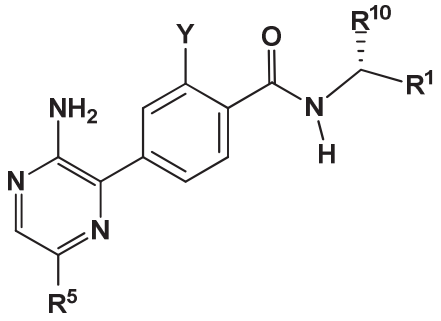
Y es H, F, Cl, o Me;

R^{10} es H o $–CH_2$-R*, en donde R* es H, -OH, F, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, $-OP(O)(OH)_2$ o –OMe; y

R^1 es fenilo o tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, $COOR^8$, $CON(R^8)_2$, -SMe, y $-SO_2R^8$, en donde cada R^8 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad 19. El compuesto de la modalidad 1, el cual es de la fórmula IB:



(IB)

en donde R^5 es un éter cíclico de 4 a 7 miembros o cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y R^5 puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados a partir de D, F, Cl, CN, amino, NHMe, NMe_2, $-CH_2OH$, -NHC(O)Me, -NHCOOMe, -NH SO_2Me, Me, OMe, OH, oxo, Et, iPr, OEt, CN, y CF_3;

Y es H, F, Cl, o Me;

R^{10} es H o $–CH_2$-R*, en donde R* es H, -OH, F, $-NH_2$, -NH Me, $-NMe_2$, $-OP(O)(OH)_2$ o –OMe; y

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, $COOR^8$, $CON(R^8)_2$, y $-SO_2R^8$, en donde cada R^8 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

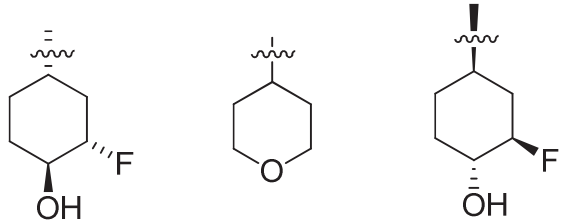
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad 20. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 6 o 19, en donde R^5 es ciclohexilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de D, F, Cl, CN, amino, NHMe, NMe_2, Me, $NHSO_2Me$, NHCOMe, OMe, OH, Et, CN, -

CH_2OH, y CF_3.

En una alternativa a la modalidad 20, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 6 o 19, en donde R^5 es tetrahidropiranilo, en especial 4-tetrahidropiranilo.

En otra alternativa, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 6 o 19, en donde R^5 se selecciona a partir de:



Modalidad 21. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde R^1 es fenilo sustituido con 0, 1 o 2 grupos independientemente seleccionados a partir de F, Cl, Br, I, SMe, SO_2Me, y CH_3.

Modalidad 22. El compuesto de la modalidad 1, el cual se selecciona a partir del grupo que consiste en los compuestos de los Ejemplos 1 a 452, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Modalidad 23. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 22, mezclado con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 24. La composición farmacéutica de la modalidad 23, el cual comprende además un co-agente terapéutico.

Modalidad 25. La composición farmacéutica de la modalidad 24, en donde el co-agente terapéutico se selecciona a partir de compuestos contra el cáncer, analgésicos, y compuestos anti-inflamatorios.

Modalidad 26. Un método para el tratamiento de cáncer, el cual comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 20, o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 23 a 25.

Modalidad 27. El método de la modalidad 26, en donde el cáncer se selecciona a partir de adenoma, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer colo-rectal, cáncer de colon, carcinoma epidérmico, carcinoma folicular, cánceres genitourinarios, glioblastoma, cánceres de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, hepatoma, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cánceres de pulmón, tales como cáncer pulmonar microcelular o no microcelular, leucemias, tales como leucemia mieloblástica aguda (AML) o leucemia mieloblástica crónica (CML), mieloma múltiple, trastornos linfoides, cánceres de piel incluyendo melanoma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, sarcoma, cáncer testicular, y cáncer de tiroides.

Modalidad 28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 22, para utilizarse como un medicamento.

Modalidad 29. El uso de un compuesto de acuerdo con

cualquiera de las modalidades 1 a 22, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer; o el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 22, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en medicina, en especial para el tratamiento de un cáncer tal como aquéllos mencionados en la modalidad 27.

Modalidad 30. Un método para sintetizar un compuesto de la invención. Por ejemplo, un método para sintetizar 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida, el cual comprende:

(a) hacer reaccionar 5-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-amina con 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de terbutilo en la presencia de $Pd(dppf)Cl_2$, dicloro-metano (DCM), Na_2CO_3 y DME para formar 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo;

(b) hacer reaccionar 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo en la presencia de HCl, EtOH y NaOH para formar ácido 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico;

(c) hacer reaccionar ácido 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico con clorhidrato de (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-

sulfonamida en la presencia de EDCI y HOAt para dar 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-2-fluoro-benzamida; y

(d) hacer reaccionar 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-2-fluoro-benzamida, en la presencia de LiOH, N,N-dimetil-formamida (DMF) y ácido 4-mercapto-benzoico para dar 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida.

Modalidad 31. La invención proporciona una sal de HCl de alta cristalinidad de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida en donde esta forma tiene cuando menos una de las siguientes características:

a) Un patrón de difracción en polvo de rayos-X con dos o más picos (de preferencia tres picos, y preferiblemente todos los picos) en grados 2-theta (en donde la variación del ángulo es +/- 0.3, 0.2 o 0.1 grados) como se muestra en el Ejemplo 184;

b) Un patrón de difracción en polvo de rayos-X con picos sustancialmente iguales a como se ilustran en el Figura 3; o

c) Una curva del análisis gravimétrico térmico sustancialmente de acuerdo con aquélla mostrada en la Figura 4.

En algunas modalidades de la fórmula I o IA o IB, Y es H o

halógeno, en particular F o Cl. Se prefiere halógeno, en especial F. Y se puede colocar en '*orto*' para el carbonilo ilustrado en estas fórmulas.

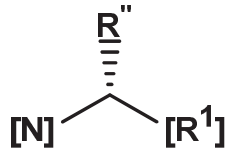
En muchas modalidades de los compuestos descritos anteriormente, X es H. En otras modalidades, X es un grupo *orto* para el carbonilo mostrado en la fórmula I, tal como F, Me o Cl, y en algunas de estas modalidades, X es un grupo que, tomado junto con R^2, como se describe en la presente, forma un anillo fusionado con el anillo de fenilo mostrado en la fórmula I. Este anillo fusionado es típicamente un anillo de 5, 6 o 7 átomos, y puede contener, en adición al N con el que R^2 está unido, un N, O o S adicional como un miembro del anillo. El anillo fusionado puede estar sustituido o insustituido; cuando está sustituido, puede tener uno o dos sustituyentes como se describen para la fórmula (I), con halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, e hidroxilo como los sustituyentes preferidos a menos que se especifique de otra manera.

En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula I, y en otras modalidades descritas anteriormente, R^2 es H o Me, y es de preferencia H. En las modalidades alternativas, R^2 y X tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros como se describe para la fórmula I anterior, en cuyo caso, X se une al anillo de fenilo en una posición *orto* para el grupo carbonilo ilustrado en la fórmula I.

En algunas de las modalidades anteriores, L es un alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, el cual puede ser de cadena recta o ramificada, y puede estar insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos

como se describe para la fórmula I. En algunas modalidades, L es un grupo de la fórmula -CH(R^L)- en donde R^L es un alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos como se describen para la fórmula I. De preferencia, L es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono y está sustituido por 1 o 2 grupos independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, halógeno, amino, OMe, -NHMe, -OP(O)$(OH)_2$ y –NMe_2. En algunas modalidades, en particular en donde R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, L es -CH_2- o un alquileno sustituido de la fórmula –CH(CH_2R^*)-, en donde R* es H, Me, OH, F, NH_2, NHMe, -OP(O)$(OH)_2$ u OMe. En otras modalidades, L es -CH_2CH_2-. Cuando L está sustituido, con frecuencia está sustituido con metilo, hidroxi-metilo, amino-metilo, metil-amino, metil-amino-metilo, fluoro-metilo, o metoxi-metilo.

En las modalidades en donde L es alquileno sustituido (por ejemplo, un grupo de la fórmula –CHR”-, como se describe en la presente), L contiene un centro quiral; en algunas de estas modalidades, L tiene esta estereoquímica:



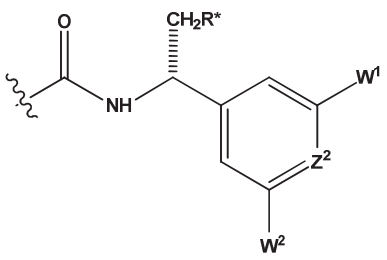
en donde [N] y [R^1] indican las posiciones en donde -CH(R”)- se conecta con NR^2 y R^1, respectivamente. De preferencia, R” es -CH_3, -CH_2OH, -CH_2NH_2, -CH_2NHMe, -CH_2NMe_2, -CH_2F, -CH_2OMe, -CH(OH)Me, -$CH_2OP(O)(OH)_2$ o -CH(OH)CH_2OH. En algunas

modalidades, el compuesto de la fórmula (I) comprende L que tiene la configuración quiral mostrada en exceso sobre su enantiómero, de modo que el compuesto es ópticamente activo. De preferencia, estos compuestos de la invención están sustancialmente libres del enantiómero opuesto, es decir, cuando menos el 95 por ciento del compuesto tiene la quiralidad mostrada anteriormente.

En algunas modalidades de los compuestos anteriores, R^1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, como se describe a continuación, y comúnmente R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de fenilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, y pirimidinilo. Se prefiere fenilo sustituido para R^1.

R^1 con frecuencia está sustituido con cuando menos un grupo seleccionado a partir de aquéllos descritos para las modalidades descritas anteriormente. En algunas modalidades, R^1 es fenilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 2-piridinilo, o 3-piridinilo que está insustituido o que está sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno (F, Cl, Br o I), metilo, metoxilo, -SMe, metil-sulfonilo, ciano, y ciclopropilo. En algunas modalidades, R^1 es fenilo y está sustituido en cuando menos un posición '*meta*' para [L] (la posición de R^1 que se une a L) con F, Cl, Br, I, SMe, CH_2F, CHF_2, o metil-sulfonilo.

En algunas modalidades, la porción de $-C(=O)-NR^2-L-R^1$ de la estructura en la fórmula (I) tiene la siguiente fórmula, en donde W^1 y W^2 se seleccionan independientemente:



R* = H, OH, NH_2, NHMe, NMe_2, OMe, F, $-OP(O)(OH)_2$

Z^2 = CH

W^1, W^2 = H, F, Cl, CN, $-SO_2Me$, Me, OMe, Br, I, CH_2F, CF_2H, SMe

En estas modalidades, cuando menos uno de W^1 y W^2 es típicamente diferente de H, y de preferencia cuando menos uno de W^1 y W^2 es halógeno, en particular Cl, Br o I.

En algunas modalidades de los compuestos de la invención, R^6 es H o Me; con frecuencia R^6 es H.

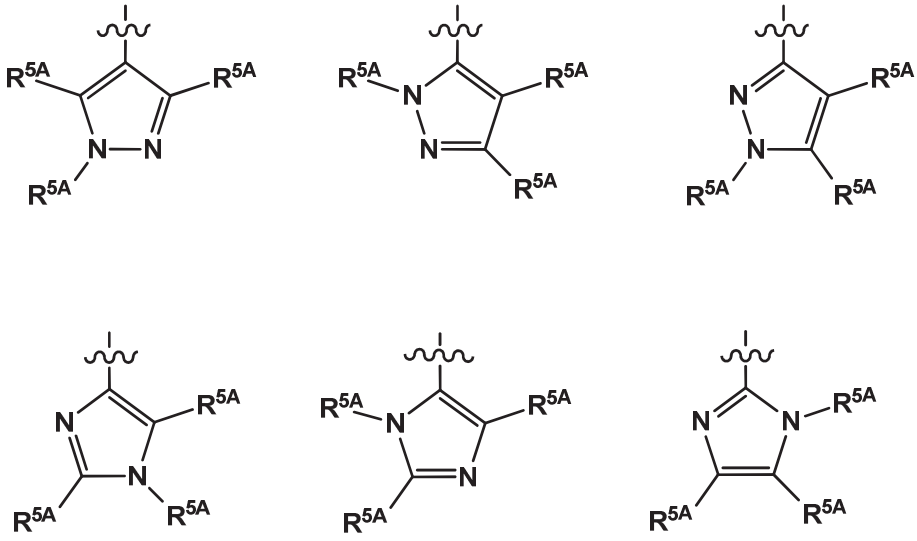
En algunas modalidades de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente, Z es N. En las modalidades alternativas de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente, Z es CR^4, de preferencia CH.

En algunas modalidades, R^5 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo, y puede estar sustituido como se describe para la fórmula I anterior. En estas modalidades, R^5 puede ser fenilo, piridilo, piridazinilo, o pirimidinilo opcionalmente sustituido, como se describe anteriormente. En otras de estas modalidades, R^5 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno, tal como pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, tiazol, triazol, tetrazol, isotiazol, pirrol, y similares, opcionalmente sustituido como se describe anteriormente; en estas modalidades, Z es de preferencia CH. Los pirazoles, triazoles, e imidazoles son algunas veces las opciones preferidas para

R^5.

En las modalidades en donde R^5 es heteroarilo, R^5 puede estar insustituido o puede estar sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de Me, Et, isopropilo, propilo, butilo, terbutilo, butilo secundario, isobutilo, CF_3, CN, Cl y F.

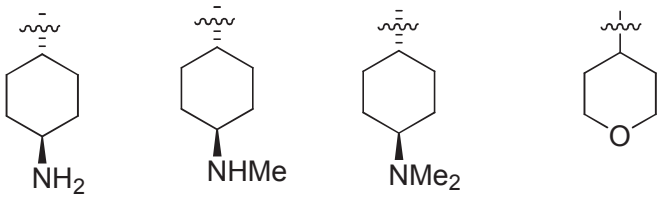
Algunas modalidades preferidas de estos grupos R^5 incluyen:

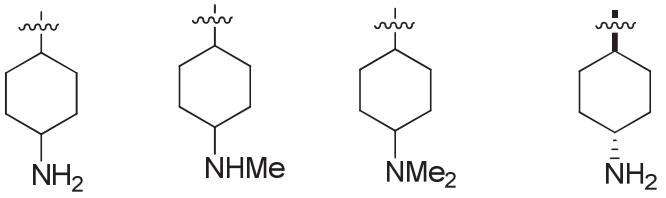


en donde cada R^{5A} se selecciona independientemente a partir de H, Me, Et, propilo, e isopropilo. De preferencia, no más de uno o dos de los grupos R^{5a} sobre R^5 son diferentes de H, y en la mayoría de las modalidades, R^{5A} sobre N en estos grupos es metilo, etilo, o isopropilo. Los grupos adecuados específicos incluyen 1-metil-4-pirazol, 1-etil-4-pirazol, 1-isopropil-4-pirazol, y 3-pirazol y su tautómero; 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-4-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo; y las versiones sustituidas por metilo de los mismos.

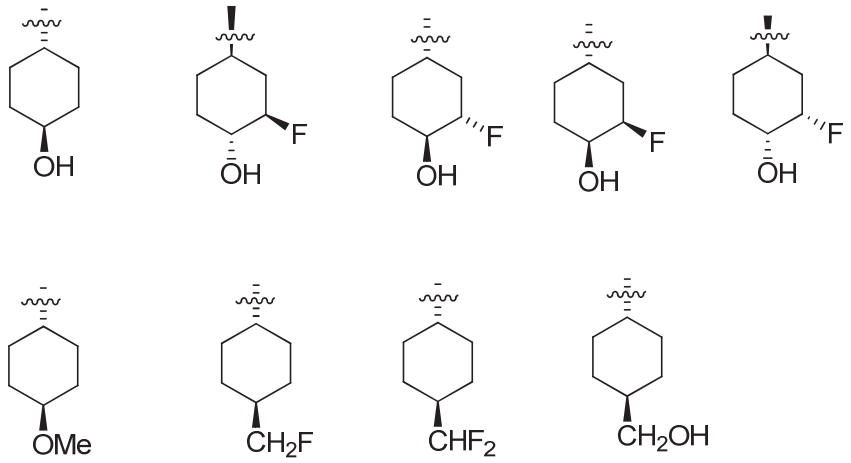
En otras modalidades, R^5 es un grupo cicloalquilo o heterocíclico no aromático, tal como ciclohexilo, ciclopentilo,

tetrahidro-piranilo (por ejemplo, 4-tetrahidro-piranilo), 3-oxetanilo, 3- o 4-piperidinilo, 4- o 3-piperidin-2-onilo, 3- o 4-tiaciclopentano, 3-tiaciclohexano, 3-tetrahidrofurano (THF), y similares. En estas modalidades, un azufre en el anillo se puede oxidar hasta el estado de oxidación de sulfóxido o sulfona, y cada uno de estos anillos puede estar sustituido con 1 a 3 grupos, típicamente por 1 a 2 grupos, seleccionados a partir de oxo, Me, Et, isopropilo, CF_3, CN, Cl y F. Algunos ejemplos preferidos de estas modalidades incluyen:

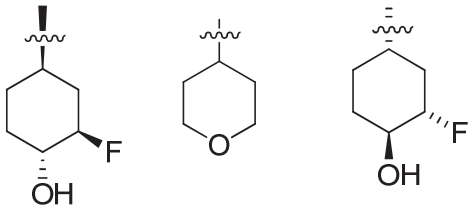




Las modalidades de ciclohexilo 1,4-disustituido pueden tener una estereoquímica relativa *cis* o *trans* entre los grupos unidos en las posiciones 1 y 4; en algunas modalidades, se prefiere una orientación relativa *trans* entre estos grupos. Las modalidades adecuadas de cicloalquilo y heterociclilo de R^5 incluyen:



Las modalidades preferidas de R^5 incluyen las siguientes:



en donde R^5 es heterocíclico o cicloalquilo y está sustituido, con frecuencia contendrá cuando menos un centro quiral. En estos compuestos quirales, ambos isómeros R y S se pueden utilizar individualmente, así como las mezclas de R y S, incluyendo una mezcla racémica. Los compuestos de la invención también pueden incluir atropisómeros, en donde la rotación alrededor de un enlace de heteroaril-aril-(heteroarilo) es impedida por la presencia de los grupos sustituyentes; en estas situaciones, se incluye cada atropisómero. Cuando un isómero (enantiómero, diaestereómero, atropisómero, o isómero geométrico) tiene una actividad intrínseca más alta como un inhibidor de ERK1 o ERK2 que su isómero opuesto, típicamente se

prefiere el isómero más activo.

Como se utiliza en la presente, el término “isómero óptico" o "estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas, las cuales pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse sobreponer en su compañera de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden sobreponer en su compañera de imagen de espejo. La invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos de los compuestos. “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros” son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema ‘R-S’ de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que rotan la luz polarizada en el plano en la longitud

de onda de la línea de sodio D. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S).

Dependiendo de la elección de los materiales de partida, y de los procedimientos de síntesis, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como los isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diaestereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las mezclas diaestereoméricas, y las formas ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando las técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z a menos que se especifique. Si el compuesto contiene a di-cicloalquilo sustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*, a menos que se especifique de otra manera. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los

mismos. Como se utilizan en la presente, los términos “sal" o "sales” se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las “sales farmacéuticas aceptables”. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, adipato, aluminio, ascorbato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/ carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caproato, cloruro/ clorhidrato, cloroprocaína, clorteofilonato, citrato, edetato, edetato de calcio, etan-disulfonato, etil-sulfonato, etilen-diamina, fumarato, galactarato (mucato), gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glicolato, hexil-resorcinato, hipurato, yodhidrato/yoduro, hidroxi-naftoato (xinafoato), isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, litio, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pantotenato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, procaína, propionato, salicilato, sebacato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, tanato, tartrato, bitartrato, tosilato, trifenil-acetato, y trifluoro-acetato. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por

ejemplo, en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION, AND USE, por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

En una modalidad, la presente invención proporciona 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida en la forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/ sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/ yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato.

En otra modalidad, la presente invención proporciona 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida en su forma de sal de clorhidrato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,

ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, trifluoro-acético, ácido sulfo-salicílico, y similares.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas u orgánicas, y pueden tener contra-iones inorgánicos u orgánicos.

Los contra-iones inorgánicos para estas sales de bases incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas modalidades, el contra-ion se selecciona a partir de sodio, potasio, amonio, alquil-amonio que tiene de de uno a cuatro grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Las aminas orgánicas adecuadas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-

amina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, o bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, tetrahidrofurano (THF), tolueno, cloroformo, dicloro-metano (DCM), metanol (MeOH), etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable.

Cualquier fórmula dada en la presente pretende representar las formas no marcadas (es decir, los compuestos en donde todos los átomos están presentes en las abundancias isotópicas naturales, y no isotópicamente enriquecidos), así como las formas isotópicamente enriquecidas o marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente enriquecidos o marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que cuando menos un átomo del compuesto es reemplazado por un átomo del mismo elemento, pero que tienen una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o de la distribución de masa

atómica que se presenta naturalmente. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos enriquecidos o marcados de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I, respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como ^{3}H y ^{14}C, o aquéllos en donde están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C, en niveles significativamente por encima de la abundancia natural para estos isótopos. Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^{2}H o ^{3}H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, puede ser en particular deseable un ^{18}F o un compuesto marcado para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los Ejemplos y en las preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I) si se incorpora sustancialmente por encima del nivel de la abundancia isotópica natural. La invención incluye las versiones isotópicamente enriquecidas de los compuestos, por ejemplo, las versiones deuteradas así como las versiones no deuteradas. Las versiones deuteradas se pueden deuterar en un solo sitio, o en múltiples sitios.

El grado de incorporación de este isótopo en un compuesto isotópicamente enriquecido, en particular deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica de un isótopo especificado en una muestra, y la abundancia natural del isótopo en una muestra no enriquecida. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3,500 (52.5 por ciento de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4,000 (60 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 4,500 (67.5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5,000 (75

por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5,500 (82.5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,000 (90 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,333.3 (95 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,466.7 (97 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,600 (99 por ciento de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6,633.3 (99.5 por ciento de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d^6-acetona, d^6-DMSO, así como los solvatos con solventes no enriquecidos.

Los compuestos de la invención, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I), que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con los formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona

además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes anti-fúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una modalidad no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente

invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) cuando menos parcialmente aliviar, inhibir, impedir y/o mitigar una condición, o un trastorno, o una enfermedad (i) mediada por una cinasa tal como ERK1/2 o (ii) asociada con la actividad de una cinasa tal como ERK1/2, o (iii) caracterizada por una actividad (normal o anormal) de ERK1/2; o (2) reducir o inhibir la actividad de ERK1/2, o (3) reducir o inhibir la expresión de ERK1/2.

En otra modalidad no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad de ERK1/2, o para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la expresión de ERK1/2.

Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, a seres humanos, masculinos o femeninos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En las modalidades específicas, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término “inhibir”, "inhibición" o "inhibiendo” se refiere a la reducción o supresión de la condición, actividad, efecto, síntoma, o trastorno, o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una

actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término “tratar”, “tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una modalidad, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, “tratar”, "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra modalidad, “tratar”, "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra modalidad, “tratar”, "tratando" o "tratamiento" se refiere a retardar el desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está “en necesidad de” un tratamiento si se esperaría que este sujeto se beneficie biológicamente, médicamente o en su calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "un", "uno", "el” y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente, se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea de otra manera claramente contradicho por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tales como") proporcionado en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reclamada de otra manera.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, de carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de cuando menos el 50 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 60 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 70 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 80 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 90 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 95 por ciento, o un exceso enantiomérico de cuando menos el 99 por ciento de cualquiera de la configuración (R) o (S); es decir, para los compuestos ópticamente activos, con frecuencia se prefiere usar un enantiómero con la exclusión sustancial del otro enantiómero. Los sustituyentes en los átomos con dobles enlaces de carbono-carbono, cuando sea posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (Z) o *trans* (E), y se incluyen

ambas en la invención, a menos que se indique de otra manera.

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, o tautómeros o como una mezcla de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodas), o racematos sustancialmente puros o mezclas de los mismos. 'Sustancialmente puros' o 'sustancialmente libres de otros isómeros', como se utiliza en la presente, significa que el producto contiene menos del 5 por ciento, y de preferencia menos del 2 por ciento, de otros isómeros en relación con la cantidad del isómero preferido, en peso.

Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante la

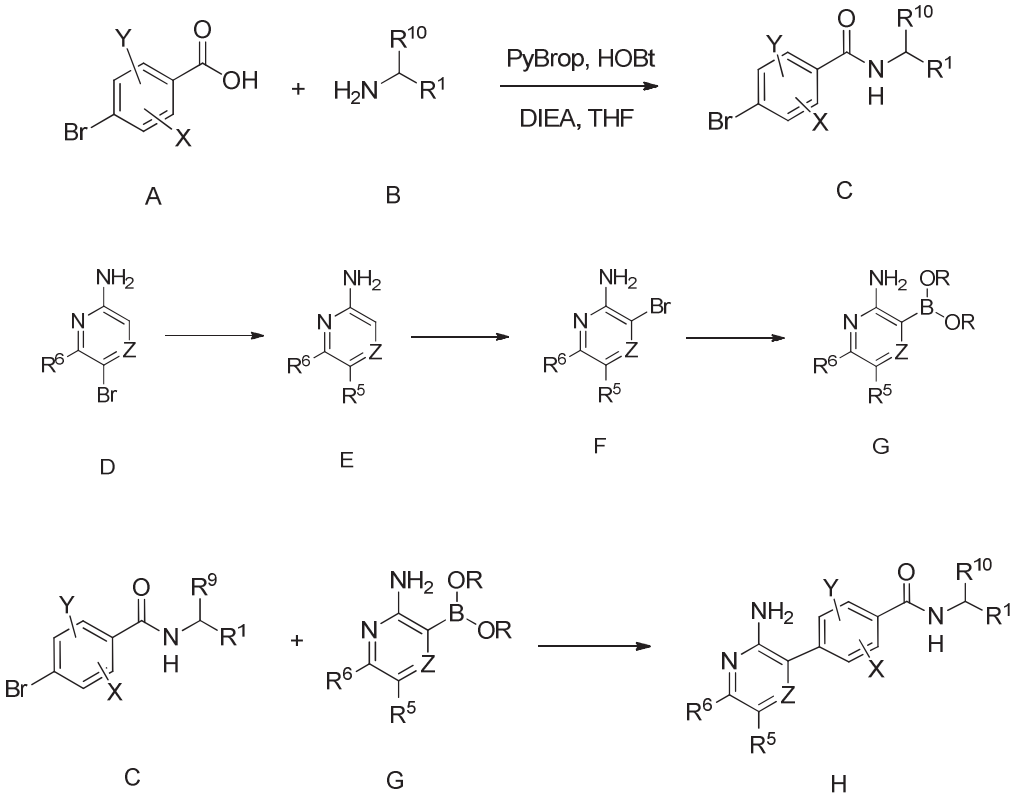
cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, el ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos, con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas y ejemplos proporcionados en la presente. Los esquemas en algunas instancias ilustran la preparación de los compuestos en donde L es metileno o un grupo alquileno sustituido, pero son fácilmente evidentes para la persona experta los métodos para la preparación de las benzamidas adecuadas, en donde L es un enlace u otras opciones abarcadas por la fórmula (I), en vista de los muchos métodos conocidos para la elaboración de los intermediarios de benzamida requeridos, de tal manera que estos métodos son igualmente aplicables a la preparación de los compuestos con otras modalidades de L.

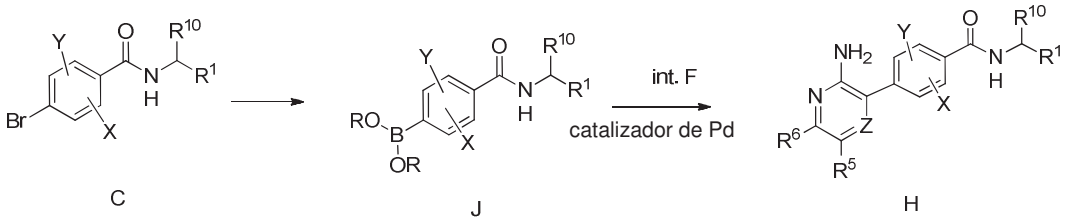
Esquema A



Los precursores A y B se pueden acoplar utilizando las condiciones de formación de enlace peptídico conocidas para proporcionar el intermediario C. El intermediario C se puede acoplar con un ácido heteroaril-borónico, tal como el intermediario G bajo las condiciones asistidas por paladio bien conocidas para formar los productos de la fórmula H, los cuales son los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos de amino-piridina/pirazina (G) requeridos para acoplarse con el compuesto C se pueden preparar a partir de bromo-piridina/pirazinas mediante la introducción de un grupo R^5 deseado utilizando la química de paladio (véase el intermediario E anteriormente), entonces se broma adyacente al grupo amino, y se convierte hasta el ácido o éster borónico (G). El esquema C ilustra la aplicación de esta secuencia, incluyendo la hidrogenación de una olefina para llegar a un compuesto de la fórmula G, en donde R^5 es a tetrahidro-pirano.

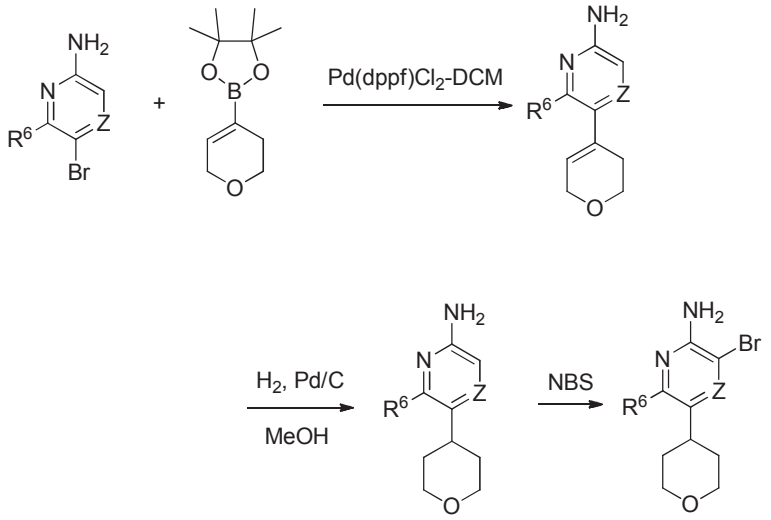
De una manera alternativa, como se muestra en el esquema B, el compuesto C se puede convertir hasta un ácido o éster aril-borónico, y se puede acoplar con el bromuro de heteroarilo F, nuevamente utilizando las condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio, para proporcionar los compuestos de la invención.

Esquema B



El intermediario F se puede preparar mediante los métodos conocidos en la técnica y los métodos que se dan a conocer en la presente. Numerosos compuestos de la fórmula F se pueden sintetizar a partir de las amino-bromo-piridinas y -pirazinas conocidas, como se ilustran en el esquema C. Diversos ésteres de ácido aril-, heteroaril-, y vinil-borónico se pueden acoplar a la bromo-piridina o bromo-pirazina utilizando catalizadores de paladio, como se conoce en la materia, para introducir un grupo R^5 deseado. Este método es en especial útil para introducir grupos arilo o heteroarilo como R^5 en la fórmula (I). Cuando el producto de acoplamiento inicial introduce un grupo parcialmente insaturado en la posición de R^5, como se ilustran en el esquema C, la insaturación se puede reducir mediante los métodos convencionales, para proporcionar los compuestos que tienen un grupo saturado (por ejemplo, heterociclilo o cicloalquilo) como R^5. Esta opción se ilustra en el esquema C, en donde se muestra la preparación de un compuesto que tiene 4-tetrahidro-piranilo como R^5.

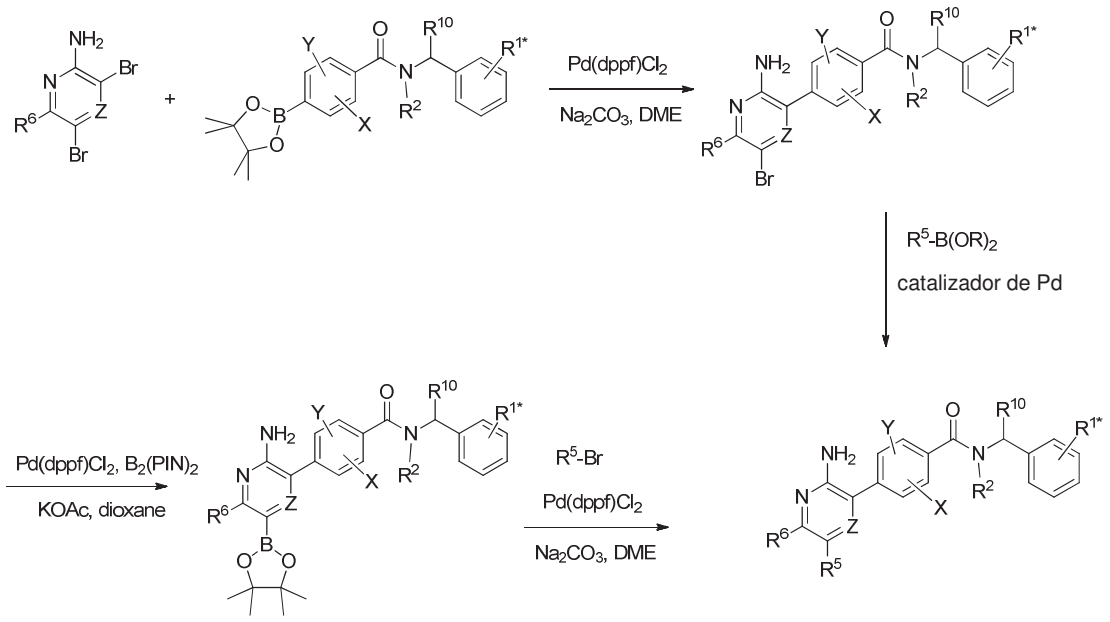
Esquema C



El esquema D ilustra otra ruta de síntesis, en donde el grupo correspondiente a R^5 en la fórmula (I) se une después de que se acopla la piridina o pirimidina a la porción de benzamida. El método permite la incorporación de un amplio arreglo de grupos R^5 arilo, heteroarilo o vinílicos (insaturados), y como se ilustra en la presente, un grupo R^5 vinílico se puede reducir después de la reacción de acoplamiento para proporcionar un grupo R^5 saturado. Nuevamente, la ruta se ilustra con un grupo bencílico sobre el nitrógeno de la amida, correspondiente a L = alquileno opcionalmente sustituido, y R^1 = fenilo opcionalmente sustituido, pero debido a la amplia disponibilidad de los materiales de partida, y a los métodos para la elaboración de los intermediarios de amida, es igualmente aplicable para la síntesis de los compuestos con otros grupos L y R^1. Una vez que el grupo heteroarilo se acopla al anillo de fenil-benzamida, R^5 se puede unir mediante el acoplamiento de paladio, en donde el ácido/ éster borónico puede estar sobre R^5 o sobre el anillo de amino-

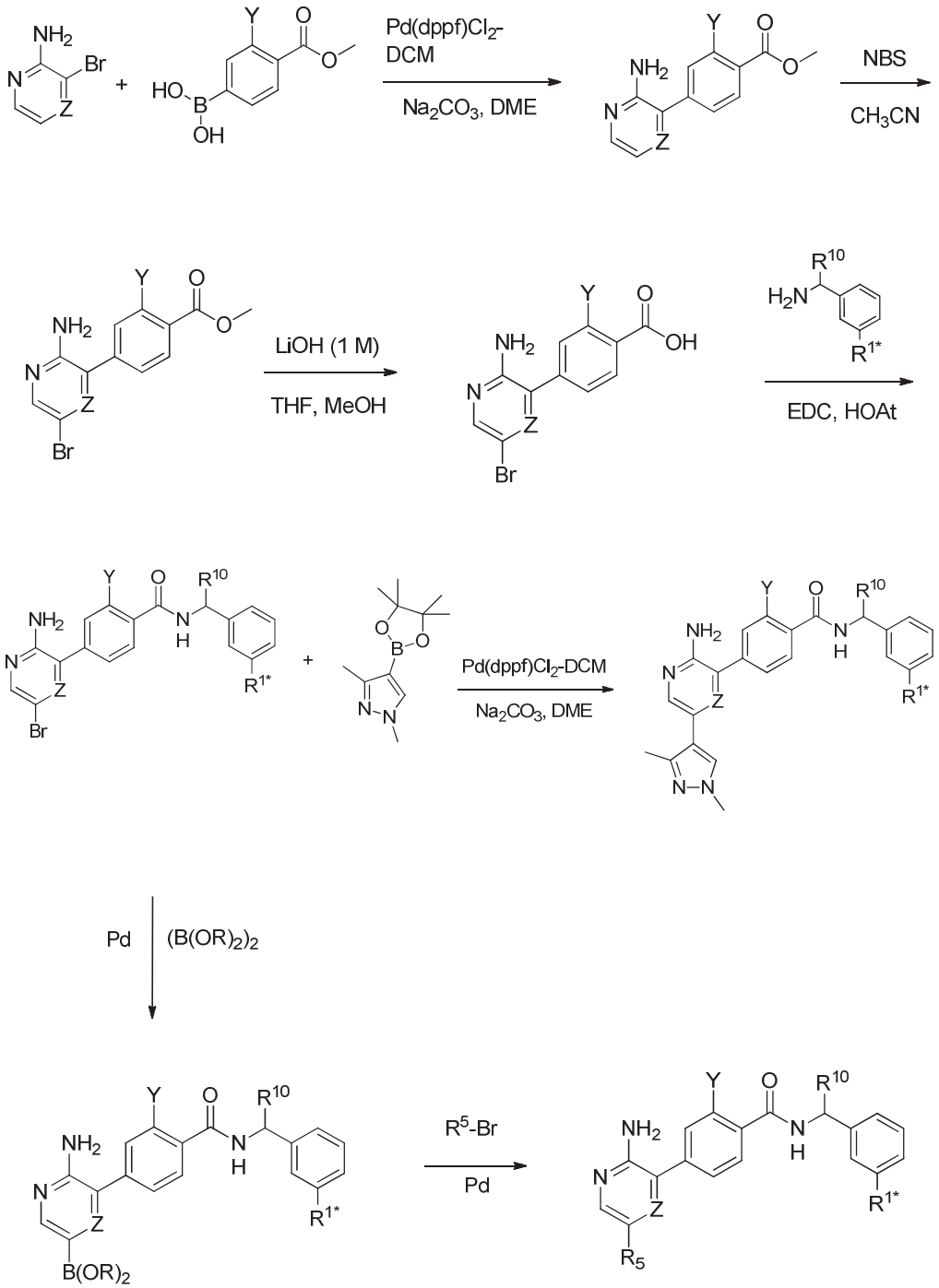
piridina/amino-pirazina. R^{1*} en este esquema representa sustituyentes opcionales sobre el grupo fenilo, seleccionados para corresponder a los sustituyentes sobre R^1 en la fórmula (I).

Esquema D



El esquema E ilustra un método para hacer los compuestos de la fórmula (I) empezando a partir de una 3-bromo-2-amino-piridina o una pirazina correspondiente, y un éster de benzoato sustituido con un ácido o éster borónico. Después del acoplamiento para formar un grupo biarilo, la amino-piridina se puede bromar fácilmente bajo condiciones suaves, y se puede preparar el grupo amida deseado. R^5 se puede introducir mediante el reemplazo de Br catalizado por paladio a partir del anillo de piridina. Aquí nuevamente, el ácido o éster borónico puede estar sobre ya sea el anillo de amino-piridina, o sobre el grupo R^5 arilo, heteroarilo o vinílico.

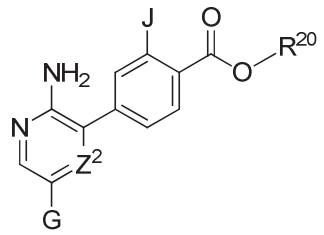
Esquema E



La invención incluye además cualquier variante de los presentes

procesos en donde se utiliza como material de partida un intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos, y se llevan a cabo los pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales como el material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermediarios se pueden interconvertir de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por los expertos en este campo.

En otro aspecto, la invención proporciona los intermediarios útiles para la síntesis de los compuestos de la fórmula (I), incluyendo los compuestos de la fórmula (II):



(II)

en donde Z^2 es CH o N;

G es Br o $–B(OR^{21})_2$;

en donde cada R^{21} es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o dos R^{21} tomados junto con el enlace –O-B-O- con el que están unidos, forman un éster de borato cíclico;

J es H, F, Cl o Me; y

R^{20} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

En algunas modalidades, J es convenientemente flúor (F), y en otras modalidades J es Cl. En algunas modalidades, G es un grupo

éster de borato cíclico, tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo o 1,3,2-dioxaborolan-2-ilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cuando menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, y similares. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden configurar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las píldoras o tabletas pueden ser ya sea con recubrimiento de película o bien con recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores del pH, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención son tabletas o cápsulas de gelatina, las cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I), como un

ingrediente activo, junto con uno o más de los siguientes excipientes:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico, o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

La selección de las cápsulas adecuadas para la encapsulación y de los excipientes adecuados para formular el compuesto de la fórmula I para hacer las formas de dosificación orales está dentro del nivel de experiencia ordinario. Las tabletas pueden ser ya sea con recubrimiento de película o bien con recubrimiento entérico empleando los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones destinadas para su uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a

partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas, incluyendo aquéllas enlistadas anteriormente. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas quedan sin recubrimiento o se recubren mediante las técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva, para formar una solución, emulsión o dispersión dentro de la cápsula

blanda.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios convenientemente se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 por ciento, del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para su aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para suministro transdérmico incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos

para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones rociables, por ejemplo, para su suministro mediante aerosol o similares. Estos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aspersiones y similares. Por consiguiente, son adecuados en particular para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas bien conocidas en este campo. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservadores.

Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se puede suministrar de una manera conveniente en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como

ingredientes activos, en donde son recomendables para minimizar la exposición del compuesto al agua antes de la administración. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o con un bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras se empacan utilizando materiales conocidos para prevenir su exposición al agua, de tal manera que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de los empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, frascos), paquetes de burbujas, y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, los cuales son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores del sales, etc.

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, modulan o inhiben la actividad de ERK1 y/o ERK2, como se indica por los datos de prueba proporcionados en las siguientes secciones y, por

consiguiente, se indican para terapia, como se describe en la presente, o para utilizarse como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de herramienta para ampliar el entendimiento de los efectos de la inhibición de EKR1/2 o de la inhibición de una senda bioquímica (MAPK).

Por consiguiente, como una modalidad adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de cualquiera de las modalidades dentro del alcance de la fórmula (I), como se describen en la presente, en terapia, o para la elaboración de un medicamento. En una modalidad adicional, la terapia o el medicamento es para una enfermedad que se puede tratar mediante la inhibición de ERK1 y/o ERK2. En otra modalidad, los compuestos de la invención son útiles para tratar cánceres, incluyendo, pero no limitándose a, aquéllos mencionados en la presente.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad que se pueda tratar mediante la inhibición de ERK1 y/o ERK2, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o (IA) o de cualquiera de las modalidades de la invención, como se describen en la presente. En una modalidad adicional, la enfermedad se selecciona a partir de las listas anteriormente mencionadas de las condiciones adecuadas. El método típicamente comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto como se describe en la presente, o una composición farmacéutica que comprenda este compuesto, a un sujeto que necesite dicho tratamiento. El compuesto

se puede administrar mediante cualquier método adecuado, tal como aquéllos descritos en la presente, y la administración se puede repetir a los intervalos seleccionados por un médico tratante. La invención, por consiguiente, proporciona un compuesto de la fórmula I y IA o de cualquier subgénero de las mismas, como se describe en la presente, para usarse para el tratamiento de una condición mediada por, o asociada con, niveles excesivos o indeseados de actividad de ERK1/2, incluyendo aquéllas mencionadas anteriormente.

Por consiguiente, como una modalidad adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de cualquiera de las modalidades de estos compuestos descritos en la presente, para la elaboración de un medicamento. En una modalidad adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que se pueda tratar mediante la inhibición de ERK1 y/o ERK2. En otra modalidad, la enfermedad es un cáncer, por ejemplo, un cáncer seleccionado a partir de la lista anteriormente mencionada, de una manera adecuada.

En algunas modalidades, los compuestos se utilizan en combinación con uno o más co-agentes terapéuticos. Los co-agentes terapéuticos adecuados incluyen agentes contra el cáncer, analgésicos, agentes anti-inflamatorios, y similares. En algunas modalidades, las composiciones incluyen un agente co-terapéutico que actúa sobre la senda de Raf, tal como un inhibidor de B-Raf un inhibidor de C-Raf.

En una modalidad, la invención proporciona un kit, el cual

comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una modalidad, el kit comprende elementos para contener por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbujas, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para la administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro co-agente terapéutico, pueden ser elaborados y/o formulados por los mismos o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico, se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona el uso

de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro co-agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición, en donde el co-agente se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro co-agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el otro co-agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro co-agente terapéutico. La invención también proporciona otro co-agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el otro co-agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la

fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el paciente es uno tratado anteriormente o subsiguientemente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de un agente co-terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

En una modalidad, el otro agente terapéutico (co-agente terapéutico o solamente el co-agente) es un compuesto útil para el tratamiento de un cáncer, y es típicamente un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de cuando menos un tipo de cáncer. Los co-agentes terapéuticos adecuados incluyen erlotinib, bortezomib, fulvestrant, sunitib, mesilato de Imatinib, letrozol, finasunato, platinas, tales como oxaliplatina, carboplatina, y cisplatina, finasunato, fluoro-uracilo, rapamicina, leucovorina, lapatinib, lonafamib, sorafenib, gefitinib, camptotecina, topotecano, briostatina, adezelesina, antraciclina, carzelesina, bizelesina, dolastatina, auristatinas, duocarmicina, eleuterrobina, taxoles tales como paclitaxel o docetaxel, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona o prednisolona, otros agentes alquilantes, tales como mecloretamina, clorambucil, e ifosfamida, antimetabolitos, tales como azatioprina o mercaptopurina, otros inhibidores de microtúbulos (alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina, así como taxanos), podofilotoxinas (etoposida, teniposida, fosfato de etoposida,

y epipodofilotoxinas), inhibidores de topoisomerasa, otras citotoxinas tales como actinomicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, edrecolomab, epirrubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina, así como otros anticuerpos contra el cáncer (cetuximab, bevacizumab, ibritumomab, abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alacizumab, alemtuzumab, anatumomab, apolizumab, bavituximab, belimumab, bivatuzumab mertansina, blinatumomab, brentuximab vedotina, cantuzumab mertansina, catumazomab, cetuximab, citatuzumab bogatox, cixutumumab, clivatuzumab tetraxetano, conatumumab, dacetuzumab, daclizumab, detumomab, ecromeximab, edrecolomab, elotuzumab, epratuzumab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, figitumumab, fresolimumab, galiximab, gembatumumab vedotina, gemtuzumab, ibritumomab tiuxetano, inotuzumab ozogamicina, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lucatumumab, lumilisimab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, mitumomab, nacolomab tafenatox, naptumomab estafenatox, necitumumab, nimotuzumab, ofatumumab, olaratumab, oportuzumab monatox, oregovomab, panitumumab, pemtumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, ramucirumab, rilotumumab, robatumumab, rituximab, sibrotuzumab, tacatuzumab tetraxetano, taplitumomab paptox, tenatumomab, ticilimumab, tigatuzumab, tositumomab, o ^{131}I-tositumomab, trastuzumab, tremelimumab, tuocotuzumab celmoleucina, veltuzumab, visilizumab, volocixumab, votumumab, zalutumumab, zanolimumab, IGN-101, MDX-010,ABX-EGR, EMD72000, ior-t1, MDX-220, MRA, H-11 scFv, huJ591, triGem,

triAb, R3, MT-201, G-250, ACA-125, Onyvax-105, CD:-960,Cea-Vac, BrevaRex AR54, IMC-1C11, GlioMab-H, ING-1, anti-LCG MAbs, MT-103, KSB-303, Therex, KW2871, anti-HMI.24, Anti-PTHrP, Anticuerpo 2C4, SGN-30, TRAIL-RI MAb, Anticuerpo de cáncer de próstata, $H_2$2xKi-r, ABX-Mai, Imuterano, Monopharm-C), y conjugados de anticuerpo-fármaco, los cuales comprenden cualquiera de los agentes anteriores (en especial las auristatinas MMAE y MMAF, maytansinoides como DM-1, caliqueamicinas, o diversas citotoxinas). Los productos co-terapéuticos preferidos, a menos que se especifique de otra manera, incluyen vemurafinib, debrafinib, LGX818, trametinib, MEK162, LEE011, PD-0332991, panobinostato, verinostato, romidepsina, cetuximab, gefitinib, erlotinib, lapatinib, panitumumab, vandetanib, INC280, everolimus, simolimus, BMK120, BYL719, y CLR457.

La composición o una combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 2,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y la condición individual, del trastorno o de

la enfermedad que sea tratada, y de la gravedad de la misma. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de, uno o más co-agentes terapéuticos, también referidos en la presente como co-agentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los co-agentes.

En una modalidad, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I), y cuando menos otro co-agente terapéutico como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una modalidad, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, tal como cáncer. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I), y los otros co-agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I), y los otros co-agentes terapéuticos, en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), y otros co-agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

En una modalidad, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una modalidad, el kit comprende elementos para contener por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbujas, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar formas

de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para la administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro co-agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por los mismos o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico, se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro co-agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o

condición, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la fórmula (I). Los co-agentes terapéuticos adecuados para usarse con los compuestos de la invención se seleccionan típicamente basándose en la condición para el tratamiento. Por ejemplo, en el tratamiento de melanoma, el co-agente terapéutico se puede seleccionar a partir de Aldesleucina, Dabrafenib, Dacarbazina, DTIC-Dome (Dacarbazina), Intrón A (Interferón alfa-2b recombinante), Ipilimumab, Mekinist (Trametinib), Peginterferón Alfa-2b, PEG-Intrón (Peginterferón Alfa-2b), Proleucina (Aldesleucina), Interferón alfa-2b recombinante, Sylatron (Peginterferón Alfa-2b), Tafinlar (Dabrafenib), Trametinib, Vemurafenib, Yervoy (Ipilimumab), y Zelboraf (Vemurafenib). Para el tratamiento de cáncer de ovario, el co-agente terapéutico se puede seleccionar a partir de Adriamicina PFS (Clorhidrato de Doxorrubicina), Adriamicina RDF (Clorhidrato de Doxorrubicina), Carboplatina, Clafen (Ciclofosfamida), Cisplatina, Ciclofosfamida, Citoxano (Ciclofosfamida), Clorhidrato de Doxorrubicina, Dox-SL (Clorhidrato de Doxorrubicina-Liposoma), DOXIL (Clorhidrato de Doxorrubicina-Liposoma), Clorhidrato de Doxorrubicina-Liposoma, Evacet (Clorhidrato de Doxorrubicina-Liposoma), Clorhidrato de gemcitabina, Gemzar (Clorhidrato de gemcitabina), Hycamtin (Clorhidrato de Topotecano), LipoDox (Clorhidrato de Doxorrubicina-Liposoma), Neosar (Ciclofosfamida), Paclitaxel, Paraplat (Carboplatina), Paraplatina (Carboplatina), Platinol (Cisplatina), Platinol-AQ (Cisplatina), Taxol (Paclitaxel), y Clorhidrato de Topotecano. Para el tratamiento de cáncer de tiroides,

el co-agente terapéutico se puede seleccionar a partir de Adriamicina PFS (Clorhidrato de Doxorrubicina), Adriamicina RDF (Clorhidrato de Doxorrubicina), Cabozantinib-S-Malato, Caprelsa (Vandetanib), Cometriq (Cabozantinib-S-Malato), Clorhidrato de Doxorrubicina, y Vandetanib. Para el tratamiento de cáncer de colon, el co-agente terapéutico se puede seleccionar a partir de Adrucil (Fluoro-uracilo), Avastina (Bevacizumab), Bevacizumab, Camptosar (Clorhidrato de Irinotecano), Capecitabina, Cetuximab, Efudex (Fluoro-uracilo), Eloxatina (Oxaliplatina), Erbitux (Cetuximab), Fluoroplex (Fluoro-uracilo), Fluoro-uracilo, Clorhidrato de Irinotecano, Leucovorina Calcio, Oxaliplatina, Panitumumab, Regorafenib, Stivarga (Regorafenib), Vectibix (Panitumumab), Wellcovorina (Leucovorina Calcio), Xeloda (Capecitabina), Zaltrap (Ziv-Aflibercept), y Ziv-Aflibercept. Para el tratamiento de cáncer de pulmón, el coagente terapéutico se puede seleccionar a partir de Abitrexato (Metotrexato), Abraxano (Formulación de nanopartículas de paclitaxel estabilizadas con albúmina), Dimaleato de Afatinib, Alimta (Pemetrexed Disodio), Avastina (Bevacizumab), Bevacizumab, Carboplatina, Cisplatina, Crizotinib, Clorhidrato de Erlotinib, Folex (Metotrexato), Folex PFS (Metotrexato), Gefitinib, Gilotrif (Dimaleato de Afatinib), Clorhidrato de gemcitabina, Gemzar (Clorhidrato de Gemcitabina), Iressa (Gefitinib), Metotrexato, Metotrexato LPF (Metotrexato), Mexato (Metotrexato), Mexato-AQ (Metotrexato), Paclitaxel, Formulación de nanopartículas de paclitaxel estabilizadas con albúmina, Paraplat (Carboplatina), Paraplatina (Carboplatina), Pemetrexed Disodio, Platinol (Cisplatina),

Platinol-AQ (Cisplatina), Tarceva (Clorhidrato de Erlotinib), Taxol (Paclitaxel) y, Xalkori (Crizotinib). Para el tratamiento de cáncer pancreático, el co-agente terapéutico se puede seleccionar a partir de Adrucil (Fluoro-uracilo), Efudex (Fluoro-uracilo), Clorhidrato de Erlotinib, Fluoroplex (Fluoro-uracilo), Fluoro-uracilo, Clorhidrato de gemcitabina, Gemzar (Clorhidrato de gemcitabina), Mitomicina C, Mitozytrex (Mitomicina C), Mutamicina (Mitomicina), y Tarceva (Clorhidrato de Erlotinib. Para el tratamiento de cáncer cervical, el co-agente terapéutico se puede seleccionar a partir de Blenoxano (Bleomicina), Bleomicina, Cisplatina, Hicamtina (Clorhidrato de Topotecano), Platinol (Cisplatina), Platinol-AQ (Cisplatina), y Clorhidrato de Topotecano. Para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, el co-agente terapéutico se puede seleccionar a partir de Abitrexato (Metotrexato), Adrucil (Fluoro-uracilo), Blenoxano (Bleomicina), Bleomicina, Cetuximab, Cisplatina, Docetaxel, Efudex (Fluoro-uracilo), Erbitux (Cetuximab), Fluoroplex (Fluoro-uracilo), Fluoro-uracilo, Folex (Metotrexato), Folex PFS (Metotrexato), Metotrexato, Metotrexato LPF (Metotrexato), Mexato (Metotrexato), Mexato-AQ (Metotrexato), Platinol (Cisplatina), Platinol-AQ (Cisplatina), y Taxotere (Docetaxel). Para el tratamiento de leucemia, incluyendo CMML, el co-agente terapéutico se puede seleccionar a partir de Bosulif (Bosutinib), Bosutinib, Clafeno (Ciclofosfamida), Ciclofosfamida, Citarabina, Citosar-U (Citarabina), Citoxano (Ciclofosfamida), Dasatinib, Gleevec (Mesilato de Imatinib), Iclusig (Clorhidrato de Ponatinib), Mesilato de Imatinib, Neosar

(Ciclofosfamida), Nilotinib, Mepesuccinato de Omacetaxina, Clorhidrato de Ponatinib, Sprycel (Dasatinib), Synribo (Mepesuccinato de Omacetaxina), Tarabina PFS (Citarabina), y Tasigna (Nilotinib).

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro co-agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el otro co-agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro co-agente terapéutico. La invención también proporciona otro co-agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el otro co-agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente

terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

Las combinaciones individuales específicas que pueden proporcionar beneficios de tratamiento particulares incluyen un compuesto de la invención con cuando menos un compuesto seleccionado a partir de los inhibidores de BRAF, MEK, CDK4/6, SHP-2, HDAC, EGFR, MET, mTOR, PI3K, y AKT. Los ejemplos de estos inhibidores incluyen vemurafinib, debrafinib, LGX818, trametinib, MEK162, LEE011, PD-0332991, panobinostato, verinostato, romidepsina, cetuximab, gefitinib, erlotinib, lapatinib, panitumumab, vandetanib, INC280, everolimus, simolimus, BMK120, BYL719, y CLR457.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= de 20 a 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción,

reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquéllos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl 4ª Edición 1952, METHODS OF ORGANIC SYNTHESIS, THIEME, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo en vista de los siguientes ejemplos.

Los compuestos y/o intermediarios se caracterizaron mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), utilizando un sistema de cromatografía Waters Millennium con un Módulo de Separación 2695 (Milford, MA). Las columnas analíticas fueron Phenomenex Luna en fase inversa C18 - 5 micras, 4.6 x 50 milímetros, de Alltech (Deerfield, IL). Se utilizó una elución en gradiente (flujo de 2.5 mililitros/minuto), empezando con el 5 por ciento de acetonitrilo/95 por ciento de de agua, y progresando hasta el 100 por ciento de acetonitrilo durante un período de 10 minutos. Todos los solventes contenían ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento (TFA). Los compuestos se detectaron mediante absorción de luz ultravioleta (UV) ya sea a 220 o a 254 nanómetros. Los solventes de la HPLC fueron de Burdick and Jackson (Muskegan, MI), o de Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

El análisis espectrométrico de masas se llevó a cabo en un Sistema Waters (Waters Acquity UPLC) y un detector de

espectrómetro de masas Waters SQD; Columna: Phenomenex Kinetex, 2.6 micras, C18, tamaño de la columna de 4.6 x 50 milímetros; temperatura de la columna de 50°C. gradiente: del 2 al 98 por ciento de acetonitrilo en agua con ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento durante un período de 1.5 minutos; velocidad de flujo de 1.2 mililitros/minuto (o gradiente Polar del 1 al 30 por ciento durante 1.3 minutos, gradiente No Polar del 55 al 98 por ciento durante 1.3 minutos); rango de exploración de peso molecular del espectrómetro de masas de 150 a 850 o de 150 a 1900. Voltaje del Cono de 20 V. Todas las masas se reportaron como aquéllas de los iones progenitores protonados, a menos que se indique de otra manera. El análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) se llevó a cabo en los compuestos seleccionados, utilizando una RMN Varian 400 MHz (Palo Alto, CA). La referencia espectral fue ya sea TMS o el cambio químico conocido del solvente.

La difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se llevó a cabo como sigue:

Los patrones de difracción en polvo de rayos-X se determinaron bajo las siguientes condiciones:
Instrumento: Bruker D8 Discovery
Irradiación: CuK1α (40 kV, 40 mA)
CuK1 = 1.540598 Å

Rango de exploración 3° – 40° (valor 2-theta)
Tipo de exploración: Exploración 2-theta scan / exploración del detector (detector HI-STAR)
Tiempo de paso de 60 segundos por marco
Tamaño de paso de 0.02 grados

Como será apreciado por la persona experta, las intensidades relativas de los diversos picos dentro de la "Tabla para la Figura 3" pueden variar debido a un número de factores tales como los efectos de la orientación de los cristales en el haz de rayos-X, o la pureza del material que se analice, o el grado de la cristalinidad de la muestra. Las posiciones de los picos también pueden cambiar por las variaciones en la altura de la muestra, pero las posiciones de los picos permanecerán sustancialmente como se definen en la "Tabla para la Figura 3". La persona experta también apreciará que las mediciones utilizando una longitud de onda diferente darán como resultado diferente cambios de acuerdo con la ecuación de Bragg – $n\lambda = 2d \sin \Theta$. Estos patrones de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) alternativos generados mediante el uso de longitudes de onda alternativas son no obstante representaciones del mismo material.

El Análisis de calorimetría de exploración diferencial/termo-gravimétrico (DSC/TGA) se llevó a cabo como sigue:

Instrumento: TA DSC Q2000/TGA Q5000
Intervalo de Temperatura: temperatura ambiente a 300°C
Velocidad de Exploración: 10°/minuto
Flujo de Nitrógeno: 50 mililitros/minuto

Como será entendido por las personas expertas en la materia, se esperan ligeras variaciones en los picos observados basándose en el espectrómetro específico empleado y en la técnica de preparación de muestras del analista. Está presente algún margen de error en cada una de las asignaciones de picos (+/- cm^{-1}).

Las abreviaturas utilizadas en la presente, tienen su significado ordinario en la materia, a menos que se indique de otra manera o que se definan en la siguiente lista:

ATP	5'-trifosfato de adenosina
BINAP	2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo racémico
BOC	butoxi-carbonilo terciario
br	amplia
BSA	albúmina de suero bovino
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DCM	dicloro-metano

DIEA	dietil-isopropil-amina
DME	1,4-dimetoxi-etano
DMF	N,N-dimetil-formamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DTT	ditioeritritol
EDTA	ácido etilen-diamina-tetra-acético
ESI	ionización por electroaspersión
EtOAc	acetato de etilo
FCC	cromatografía en columna por evaporación instantánea
h	hora(s)
HBTU	(1-) 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis-(dimetil-amino)-metilen]-1H-benzotriazolio
HOBt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
IR	espectroscopía infrarroja
LCMS	cromatografía de líquidos y espectrometría de masas
MeOH	metanol
MS	espectrometría de masas
MW	microondas
m	multiplete
min	minutos
mL	mililitros
m/z	proporción de la masa a la carga

RMN	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino-fosfonio
rac	racémico
rt	temperatura ambiente
s	singulete
t	triplete
TFA	ácido trifluoro-acético
THF	tetrahidrofurano
Tris·HCl	clorhidrato de amino-tris-(hidroxi-metil)-metano

EJEMPLOS

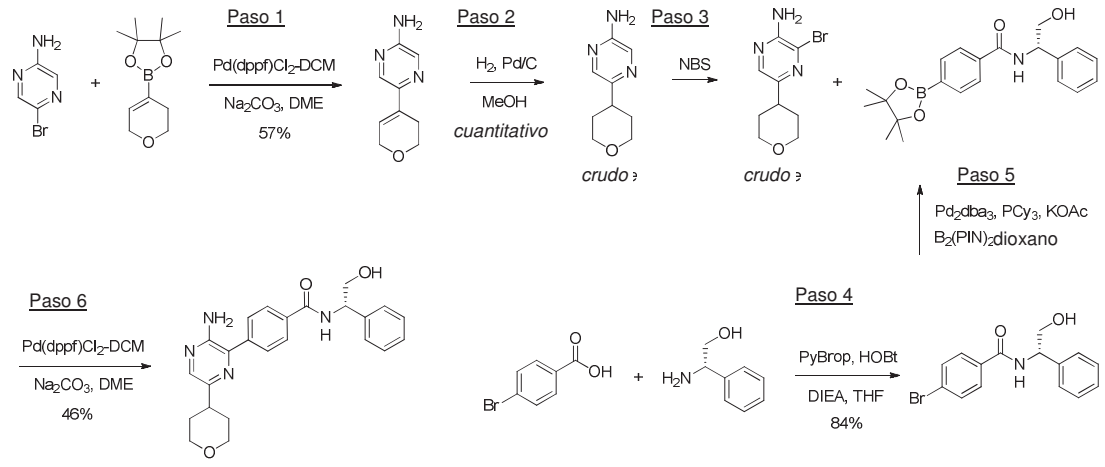
Los siguientes ejemplos ilustran ciertas modalidades de la invención y la manera de hacerlos y usarlos; no se pretenden para limitar el alcance de la invención.

Método 1

Ejemplo 1

Síntesis de (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Esquema 1



Paso 1. 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina

A una solución de éster borónico (6.64 gramos, 31.6 mili-moles), 5-bromo-pirazin-2-amina (5 gramos, 28.7 milimoles), y $PdCl_2$(dppf) (2.1 gramos, 2.87 milimoles), se le agregó DME (71.8 mililitros), y una solución de Na_2CO_3 2M (24 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se procesó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gradiente de EtOAc en heptanos), proporcionando la 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina en un 57 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 178.1 (MH^+), 0.34 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.17 - 8.03 (m, 1 H), 8.04 - 7.88 (m, 1 H), 6.57 - 6.41 (m, 1 H), 4.68 - 4.42 (m, 2 H), 4.42 - 4.29 (m, 2 H), 4.06 - 3.84 (m, 2 H), 2.68 -2.47 (m, 2 H).

Paso 2. 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina

Una solución de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina

(2.7 gramos, 15.24 milimoles), y Pd-C (10 por ciento, Tipo Degussa) (1.6 gramos, 1.5 milimoles) en metanol (MeOH) (50 mililitros) se desgasificó mediante una corriente de N_2 durante 15 minutos. Después se equipó con un globo de gas de hidrógeno; la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El producto crudo se filtró a través de un cojín de Celite, y se lavó con EtOAc. El material volátil se concentró al vacío, proporcionando la 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina y se utilizó para el siguiente paso. LCMS (m/z): 180.3 (MH^+), 0.28 minutos.

Paso 3. 3-bromo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina

A una solución enfriada con hielo de 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina (2.8 gramos, 15.6 milimoles) en CH_3CN (52 mililitros), se le agregó NBS (2.78 gramos, 15.62 milimoles) en dos porciones a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio, agua, salmuera, se secó y se concentró. La 3-bromo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina cruda (3.9 gramos, 97 por ciento) se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 258/260 (MH^+), 0.52 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.83 (s, 1H), 4.90 (br. s., 2H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 2.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 4H).

Paso 4. (S)-4-bromo-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

A una solución de ácido 4-bromo-benzoico (892 miligramos, 4.44 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (9.9 mililitros), se le agregaron (S)-2-amino-2-fenil-etanol (609 miligramos, 4.44 mili-moles), DIEA

(1.9 mililitros, 11.1 milimoles), PyBroP (2.5 gramos, 5.32 milimoles), y HOBT (815 miligramos, 5.32 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después de secarse sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío; el producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gradiente de EtOAc en dicloro-metano (DCM)), proporcionando la (S)-4-bromo-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida (850 miligramos, 60 por ciento). LCMS (m/z): 338.1 (MH^+), 0.61 minutos.

Paso 5. (S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida

A una solución de (S)-4-bromo-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis-(1,3,2-dioxaborolano ($B_2(PIN)_2$) (238 miligramos, 0.937 milimoles), $Pd_2(dba)_3$ (21.45 miligramos, 0.023 milimoles), y triciclohexil-fosfina (19.71 mili-gramos, 0.070 milimoles) en dioxano (1.562 mililitros), se le agregó acetato de potasio (138 miligramos, 1.405 milimoles). La mezcla de reacción se desgasificó mediante una corriente de N_2 durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. Después de diluirse con EtOAc, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Después de concentrarse, la (S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 368.3 (MH^+), 0.88 minutos (para el éster borónico), y 286.1 (MH^+), 0.49 minutos (para el

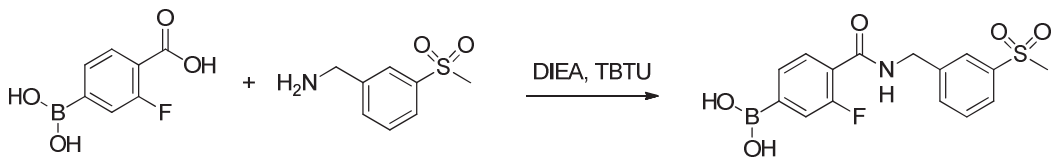
ácido borónico correspondiente).

Paso 6. (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

A una solución de 3-bromo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina (154 miligramos, 0.418 milimoles), (S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida (90 miligramos, 0.349 milimoles), y $PdCl_2$(dppf) (25.5 miligramos, 0.035 milimoles), se le agregaron dioxano (2.3 mililitros), y una solución de Na_2CO_3 2M (1.163 mililitros). La mezcla de reacción se calentó en el sintetizador de microondas (120°C, 10 minutos). La mezcla de reacción se procesó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación. Las fracciones puras se combinaron, se convirtieron en la base libre con una solución de carbonato de sodio, y se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se secó al vacío. El sólido puro se disolvió en MeCN/agua (1:1, 6 mililitros), y se liofilizó, proporcionando la (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida como la base libre (46 por ciento). LCMS (m/z): 419.2 (MH^+), 0.58 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 7.79 (d, J = 12 Hz, 2 H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.29 (m, 2 H), 7.22 (m, 1 H), 5.99 (bs, 1 H), 5.07 (m, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 3.67 (m, 2 H), 3.41 (m, 2 H), 2.82 (m, 1 H), 1.72 (m, 4 H).

Síntesis de ácido 3-fluoro-4-(3-(metil-sulfonil)-bencil-carbamoil)-fenil-borónico

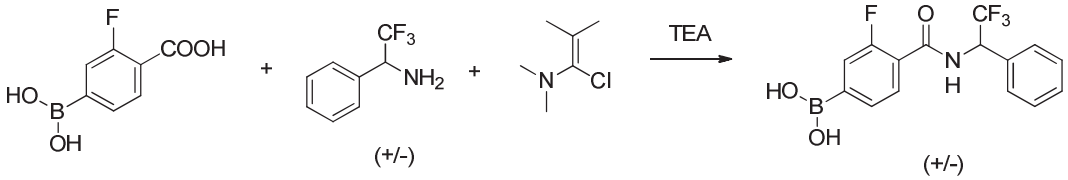
Esquema 2



Una mezcla de ácido 4-borono-2-fluoro-benzoico (218 miligramos, 1.2 milimoles), (3-(metil-sulfonil)-fenil)-metanamina (200 miligramos, 1.08 milimoles), DIEA (0.754 mililitros, 4.32 milimoles), y TBTU (381 miligramos, 1.2 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, entonces la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mililitros), y el producto se precipitó como una goma, y el sobrenadante se separó por medio de centrifugación, y el residuo gomoso se sonicó con agua (3 mililitros), y el residuo gomoso se secó adicionalmente bajo un alto vacío proporcionando el ácido 3-fluoro-4-(3-(metil-sulfonil)-bencil-carbamoil)-fenil-borónico (335 miligramos, 88 por ciento) como una espuma blanca. LCMS (m/z): 352.1 (MH^+), 0.51 minutos.

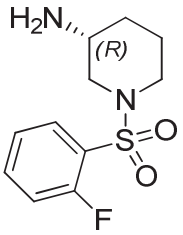
Síntesis de ácido (+/-)(3-fluoro-4-((2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)-carbamoil)-fenil)-borónico

Esquema 3



Una mezcla de ácido 4-borono-2-fluoro-benzoico (54 miligramos, 0.294 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1,468 micro-litros) se enfrió hasta 0°C. Entonces se agregó el reactivo de Ghosez de N,N,3-trimetil-but-2-en-2-amina (65.8 microlitros, 0.587 mili-moles), y toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se agregó a una mezcla de trietil-amina (246 microlitros, 1.762 milimoles), 2,2,2-trifluoro-1-fenil-etanamina (59.1 miligramos, 0.338 milimoles), y dicloro-metano (DCM) (1,468 micro-litros). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le agregó EtOAc, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, y se secó sobre Na_2SO_4. Se filtró y se concentró, para proporcionar el producto crudo, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 342.2 (MH^+), 0.84 minutos.

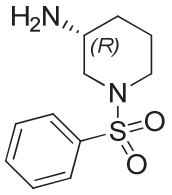
Síntesis de (R)-1-(2-fluoro-fenil-sulfonil)-piperidin-3-amina



La (R)-3-Boc-amino-piperidina (1.05 gramos, 5.25 milimoles) se

disolvió en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), y entonces se le agregó trietil-amina (1.10 mililitros, 7.89 milimoles). A esta solución a temperatura ambiente, se le agregó cloruro de 2-fluoro-bencen-sulfonilo (1.127 gramos, 5.79 milimoles). Después de 2 horas, la reacción se consideró completa mediante LCMS y se diluyó con agua, y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (30 mililitros), y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró, y se llevó hasta el siguiente paso como tal. El producto crudo a partir de lo anterior se disolvió en dicloro-metano (DCM) (25 mililitros), y se agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (10 mililitros) en una porción. La mezcla de reacción fue seguida mediante LCMS. Después de 1 hora, el ácido trifluoro-acético (TFA) se depuró al vacío, y entonces el residuo se suspendió en HCl 3N y se lavó con éter. La capa acuosa se basificó y se extrajo con dicloro-metano (DCM), y la capa de dicloro-metano (DCM) se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío, para dar 873 miligramos de la (R)-1-((2-fluoro-fenil)-sulfonil)-piperidin-3-amina como el producto deseado como la base libre. LCMS (m/z): 255.5 (MH^+), 0.49 minutos.

Síntesis de (R)-1-(fenil-sulfonil)-piperidin-3-amina

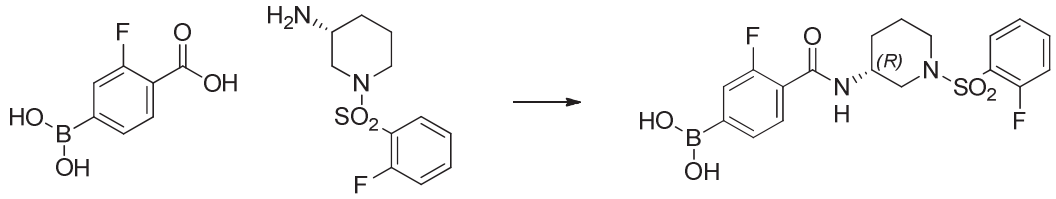


La (R)-3-Boc-amino-piperidina (0.843 gramos, 4.21 milimoles) se

disolvió en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), y entonces se le agregó trietil-amina (0.88 mililitros, 6.31 milimoles). A esta solución a temperatura ambiente, se le agregó cloruro de bencen-sulfonilo (0.818 gramos, 4.63 milimoles). Después de 2 horas, la reacción se consideró completa mediante LCMS y se diluyó con agua, y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (30 mililitros), y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró, y se llevó hasta el siguiente paso como tal. El producto crudo a partir de lo anterior se disolvió en dicloro-metano (DCM) (25 mililitros), y se agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (10 mililitros) en una porción. La mezcla de reacción fue seguida mediante LCMS. Después de 3 horas, se observó la desprotección completa del Boc. En esta etapa, se depuró del ácido trifluoro-acético (TFA) al vacío, y entonces el residuo se suspendió en HCl 3N y se lavó con éter. La capa acuosa se basificó y se extrajo con dicloro-metano (DCM), y la capa de dicloro-metano (DCM) se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío, para dar 850 miligramos de la (R)-1-(fenil-sulfonil)-piperidin-3-amina como el producto deseado como la base libre. LCMS (m/z): 241.4 (MH^+), 0.43 minutos.

Síntesis de ácido (R)-3-fluoro-4-(1-(2-fluoro-fenil-sulfonil)-piperidin-3-il-carbamoil)-fenil-borónico

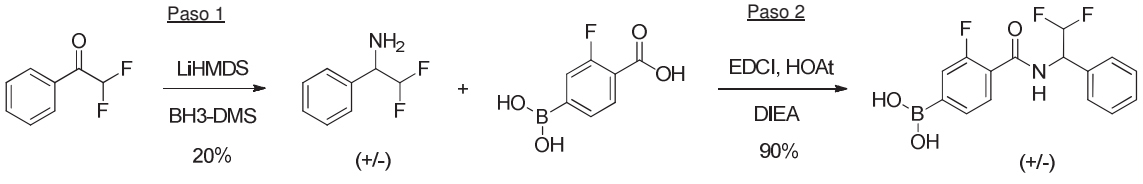
Esquema 4



A una solución de ácido 4-borono-2-fluoro-benzoico (160 miligramos, 0.870 milimoles), (R)-1-(2-fluoro-fenil-sulfonil)-piperidin-3-amina (225 miligramos, 0.870 milimoles), y DIEA (456 microlitros, 2.61 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1450 microlitros), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (1450 microlitros), se le agregaron HOAt (237 miligramos, 1.740 milimoles), y EDC (417 miligramos, 2.175 milimoles). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, proporcionando el ácido (R)-3-fluoro-4-(1-(2-fluoro-fenil-sulfonil)-piperidin-3-il-carbamoil)-fenil-borónico, el cual se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 425.2 (MH^+), 0.72 minutos.

Síntesis de ácido 4-(2,2-difluoro-1-fenil-etil-carbamoil)-3-fluoro-fenil-borónico

Esquema 5



Paso 1. 2,2-difluoro-1-fenil-etanamina

A una solución de 2,2-difluoro-1-fenil-etanona (1 gramo, 6.4 milimoles) en tolueno (32 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó LiHMDS (1M en tetrahidrofurano (THF)) (7.05 mililitros, 7.05 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, seguido por la adición de BH_3-DMS (1.216 mililitros, 12.81 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Después de enfriarse a 0°C, se agregó cuidadosamente una solución acuosa de NaOH 2N durante 5 minutos (¡Precaución! desprendimiento de gas). La reacción se agitó durante 1 hora. La capa se separó y se lavó con agua y salmuera. Después de secarse sobre sulfato de sodio, se agregó HCl en metanol (MeOH) (7.17 mililitros, 8.97 milimoles) para formar un precipitado blanco. El precipitado se filtró, se lavó con éter, y se secó al vacío, proporcionando la 2,2-difluoro-1-fenil-etanamina (21 por ciento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.49 (s, 5 H), 6.52 - 6.07 (m, 1 H), 4.78 - 4.69 (m, 2 H).

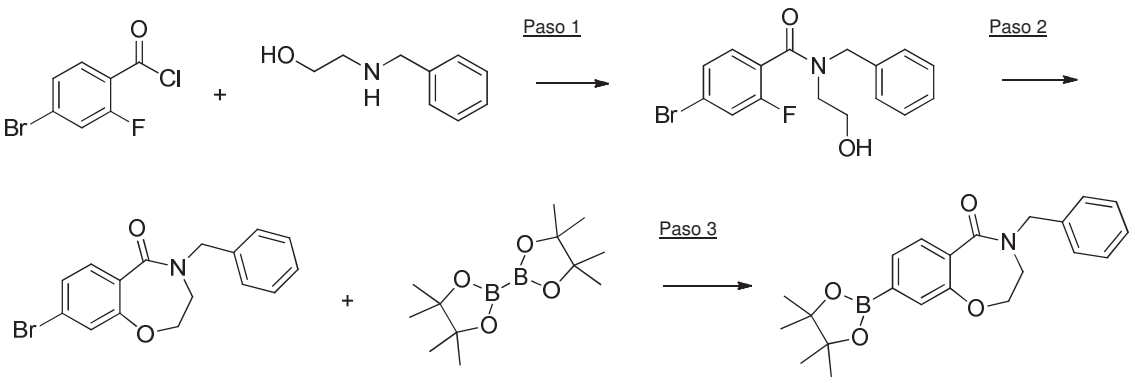
Paso 2. Ácido 4-(2,2-difluoro-1-fenil-etil-carbamoil)-3-fluoro-fenil-borónico

A una solución de ácido 4-borono-2-fluoro-benzoico (200 miligramos, 1.087 milimoles), 2,2-difluoro-1-fenil-etanamina (232 miligramos, 1.196 milimoles), y DIEA (0.570 mililitros, 3.26 mili-moles) en tetrahidrofurano (THF) (3.866 mililitros), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.483 mililitros), se le agregaron HOAt (296 miligramos, 2.175 milimoles), y EDC (521 miligramos, 2.72 mili-moles). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, se agregó una solución de

ácido cítrico al 10 por ciento (pH de aproximadamente 3), y se extrajo con 2-metil-tetrahidrofurano y EtOAc (1:1). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. Se obtuvo el ácido 4-(2,2-difluoro-1-fenil-etil-carbamoil)-3-fluoro-fenil-borónico crudo (90 por ciento), y se utilizó para el siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 375.3 (MH^+), 0.48 minutos.

Síntesis de 4-bencil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-benzo-[f][1,4]-oxazepin-5(2H)-ona

Esquema 6



Paso 1. N-bencil-4-bromo-2-fluoro-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida

A una solución de cloruro de 4-bromo-2-fluoro-benzoílo (1 gramo, 4.21 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (14.04 mililitros), se le agregaron DIEA (1.103 mililitros, 6.32 milimoles), y 2-(bencil-amino)-etanol (0.764 gramos, 5.05 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después de secarse sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío; la N-bencil-4-bromo-2-fluoro-N-(2-

hidroxi-etil)-benzamida cruda se utilizó para el siguiente paso (83 por ciento). LCMS (m/z): 352/354 (MH^+), 0.83 minutos.

Paso 2. 4-bencil-8-bromo-3,4-dihidro-benzo-[f][1,4]-oxazepin-5(2H)-ona

A una solución de N-bencil-4-bromo-2-fluoro-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida (494 miligramos, 1.403 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (14.00 mililitros), se le agregó NaH (al 60 por ciento en aceite) (61.7 miligramos, 1.543 milimoles) lentamente. Después del desprendimiento de gas de H_2, la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 24 horas. Después de apagar con agua, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y de la filtración, la capa orgánica se evaporó al vacío. La 4-bencil-8-bromo-3,4-dihidro-benzo-[f][1,4]-oxazepin-5(2H)-ona se purificó como un aceite crudo mediante cromatografía por evaporación instantánea (gradiente de EtOAc en heptano) en un 84 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 332.1/334.1 (MH^+), 0.94 minutos.

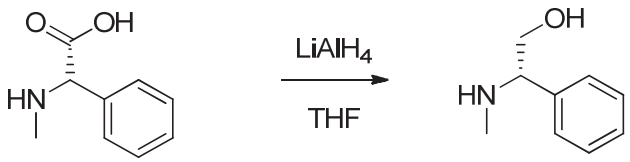
Paso 3. 4-bencil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-benzo-[f][1,4]-oxazepin-5(2H)-ona

A una solución de 4-bencil-8-bromo-3,4-dihidro-benzo-[f][1,4]-oxazepin-5(2H)-ona (111.3 miligramos, 0.335 milimoles), $B_2(PIN)_2$ (170 miligramos, 0.670 milimoles), $Pd_2(dba)_3$ (15.34 miligramos, 0.017 milimoles), y triciclohexil-fosfina (14.09 miligramos, 0.050 mili-moles) en dioxano (3.35 mililitros), se le agregó acetato de potasio (99 miligramos, 1.005 milimoles) justo después de desgasificar. La mezcla

de reacción se calentó a 100°C durante la noche. Después de diluirse con EtOAc, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Después de concentrarse, se obtuvo la 4-bencil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-benzo-[f][1,4]-oxazepin-5(2H)-ona cruda (>99 por ciento), y se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 298.1 (MH^+ para el ácido borónico), 0.63 minutos y 380.2 (MH^+), 1.05 minutos.

Síntesis de (S)-2-(metil-amino)-2-fenil-etanol

Esquema 7

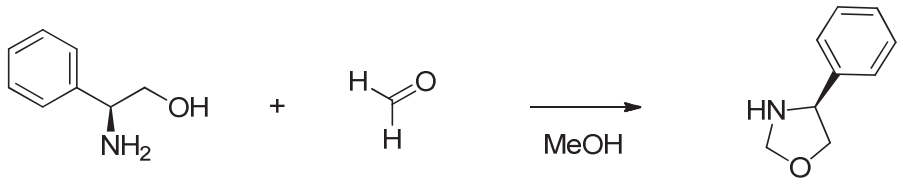


A una suspensión de $LiAlH_4$ (0.689 gramos, 18.16 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20.18 mililitros), se le agregó ácido (S)-2-(metil-amino)-2-fenil-acético (1 gramo, 6.05 milimoles) en tetrahidro-furano (THF) (20 mililitros) lentamente durante 10 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se apagó con agua (0.7 mililitros), NaOH (2.1 mililitros), y agua (0.7 mililitros). La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc 3 veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (metanol (MeOH) al 10 por ciento en dicloro-metano (DCM)), proporcionando el (S)-2-(metil-

amino)-2-fenil-etanol como un aceite incoloro, en un 55 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 152.1 (MH^+), 0.31 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.33 (m, 2 H), 7.32 - 7.27 (m, 3 H), 3.77 - 3.69 (m, 1 H), 3.69 - 3.63 (m, 1 H), 3.58 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H).

Síntesis de (S)-4-fenil-oxazolidina

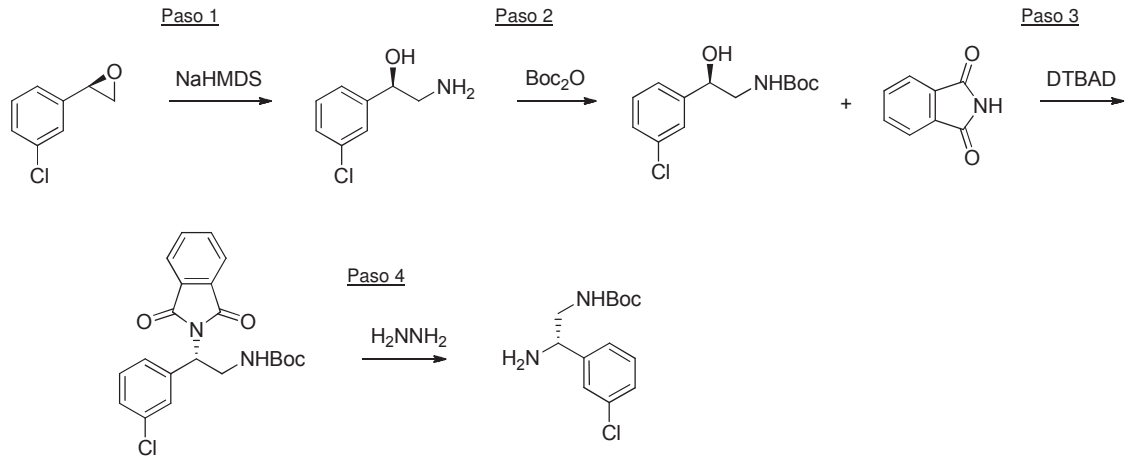
Esquema 8



A una solución de (S)-2-amino-2-fenil-etanol (1.5 gramos, 10.93 milimoles) en metanol (MeOH) (36.4 mililitros), se le agregó formaldehído (1.065 gramos, 13.12 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 50 por ciento de EtOAc/heptanos), para dar la (S)-4-fenil-oxazolidina en un 40 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 150.1 (MH^+), 0.31 minutos.

Síntesis de (S)-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo

Esquema 9



Paso 1. (R)-2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etanol

A una solución de (R)-2-(3-cloro-fenil)-oxirano (13 gramos, 84 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (84 mililitros), se le agregó NaHMDS (1 M en tetrahidrofurano (THF)) (252 mililitros, 252 milimoles) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le agregó agua (33 mililitros, 2.5 mililitros/gramo). Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío hasta aproximadamente 1/4 y se dividió mediante dicloro-metano (DCM). La capa inferior fue un poco nebulosa y la capa superior fue una solución color café. Ambas capas se concentraron, lo cual contuvo el (R)-2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etanol deseado (14 gramos, 97 por ciento). Los productos combinados se utilizaron en el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 172.1 (MH^+), 0.37 minutos.

Paso 2. (R)-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo

A una solución de (R)-2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etanol (14

gramos, 82 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (272 mililitros), se le agregó dicarbonato de diterbutilo (24.92 gramos, 114 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) y luego se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica separada entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 50 por ciento de acetato de etilo en heptano), proporcionando el (R)-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo (49.2 por ciento). LCMS (m/z): 216 (MH^+-^{t}Bu), 0.85 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.40 (s, 9 H) 3.18 (s, 1 H) 3.26 (d, J = 4.70 Hz, 1 H) 4.69 (br. s., 1 H) 7.20 - 7.34 (m, 3 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H).

Paso 3. (S)-(2-(3-cloro-fenil)-2-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-etil)-carbamato de terbutilo

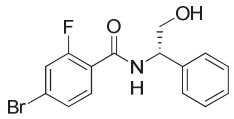
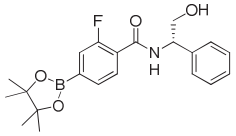
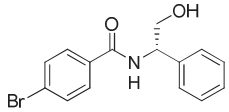
A una solución de (R)-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo (8.12 gramos, 29.9 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros), se le agregaron ftalimida (6.16 gramos, 41.8 milimoles), y trifenil-fosfina enlazada a polímero (3 milimoles de PPh_3/1 gramo de resina, 9.8 gramos). Se agregó DTBAD (7.09 gramos, 30.8 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros) lentamente a temperatura ambiente a la mezcla de reacción, la cual se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con EtOAc. El filtrado resultante se lavó con una solución de Na_2CO_3, agua y salmuera, se

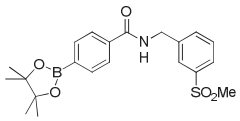
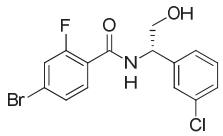
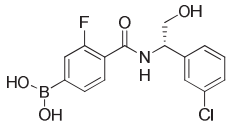
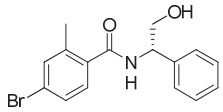
secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 30 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando el (S)-(2-(3-cloro-fenil)-2-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-etil)-carbamato de terbutilo (58.4 por ciento). LCMS (m/z): 301.1 (MH^+-Boc), 1.06 minutos.

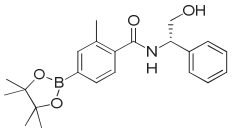
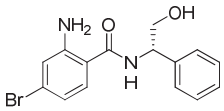
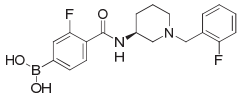
Paso 4. (S)-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo

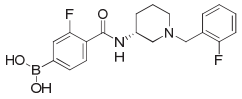
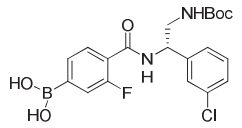
A una solución de (S)-(2-(3-cloro-fenil)-2-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-etil)-carbamato de terbutilo (5.0 gramos, 12.47 milimoles) en etanol (41.6 mililitros), se le agregó hidrato de hidrazina (6.06 mililitros, 125 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se filtró a través de Celite. El mismo proceso se repitió hasta que no se precipitó producto blanco como se mostró. Para remover el producto blanco secundario completamente, el producto se disolvió en HCl 1N (30 mililitros), se lavó con EtOAc, y la fase acuosa se neutralizó a un pH de 7; entonces se retro-extrajo mediante EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, proporcionando el (S)-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo (89 por ciento). LCMS (m/z): 271.1 (MH^+), 0.58 minutos.

Tabla 1. Haluros de arilo o los ésteres/ácidos borónicos correspondientes obtenidos a partir de la formación del enlace de amida y/o la formación del éster borónico

Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
	(S)-4-bromo-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	338	0.76	N/A
	(S)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida	304 (para ácido borónico)	0.51	N/A
	(S)-4-bromo-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	321.9	0.75	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2 H) 7.56 - 7.62 (m, 2 H) 7.30 - 7.44 (m, 5 H) 6.82 (d, J = 5.9 Hz, 1 H, NH?) 5.27 (dt, J = 7.0, 4.7Hz, 1 H) 4.03 (t, J = 5.1 Hz, 2 H) 2.38 (t, J = 5.9 Hz, 1 H)

Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
	N-(3-(metil-sulfonil)-bencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida	416.2	0.86	N/A
	(S)-4-bromo-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	372 / 374	0.89	N/A
	Ácido (S)(4-((1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-borónico	420 / 422	0.96	N/A
	(S)-4-bromo-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-benzamida	334	0.76	N/A

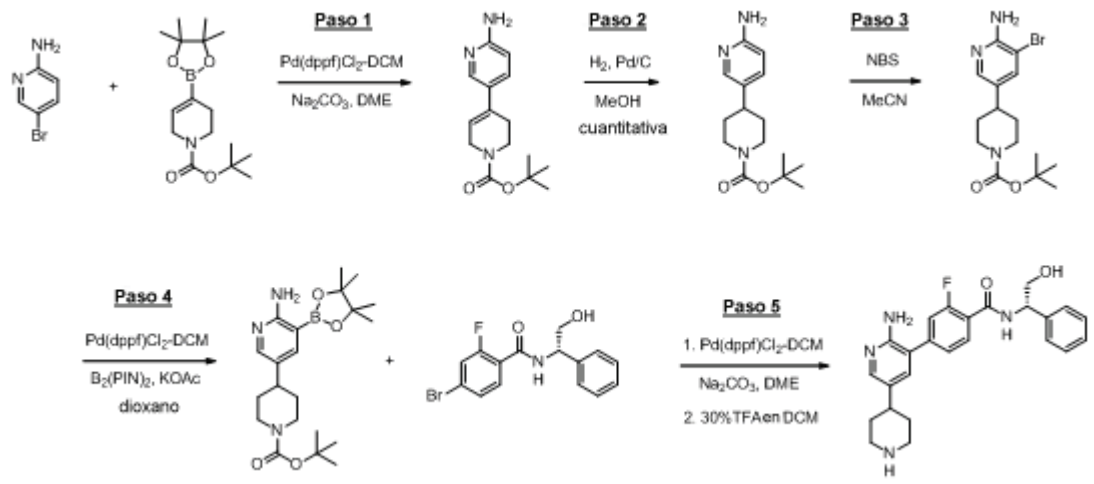
Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
	(S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida	382.2	0.91	N/A
	(S)-2-amino-4-bromo-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	337.0	0.71	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.60 (d, J = 8.2, 2 H) 7.15 - 7.45 (m, 5H) 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 6.70 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1 H) 6.56 (bs, 2 H, NH_2) 4.83 - 5.01 (m, 1 H) 4.92 (m, 1H, OH) 3.53 - 3.76 (m, 2 H)
	Ácido (S)-3-fluoro-4-(1-(2-fluoro-bencil)-	375.3	0.48	N/A

Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
	piperidin-3-il-carbamoil)-fenil-borónico			
	Ácido (R)-3-fluoro-4-(1-(2-fluoro-bencil)-piperidin-3-il-carbamoil)-fenil-borónico	375.3	0.48	N/A
	Ácido (S)(4-((2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-borónico	437.1	0.86	N/A

Ejemplo 2

Síntesis de (S)-4-(2-amino-5-(piperidin-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Esquema 10



Paso 1. 6-amino-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terbutilo

A una solución de 5-bromo-piridin-2-amina (0.84 gramos, 4.85 milimoles) en DME (10 mililitros), se le agregó N-Boc-5,6-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato (1 gramo, 3.23 milimoles), y carbonato de sodio (4.85 mililitros, 9.70 milimoles). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, seguido por la adición de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0.26 gramos, 0.32 milimoles). La mezcla resultante se calentó a 120°C en un baño de aceite durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ISCO) eluyendo con el 0 al 90 por ciento de acetato de etilo en heptano,

para dar el 6-amino-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terbutilo (560 miligramos, 63 por ciento) como un sólido color café. LCMS (m/z): 276 (MH^+), 0.59 minutos.

Paso 2. 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Una suspensión de 6-amino-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terbutilo (560 miligramos, 2.03 milimoles), Pd/C al 5 por ciento (1,082 miligramos, 0.5 milimoles) en metanol (MeOH) (30 mililitros) se purgó con nitrógeno durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) (50 mililitros), y se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ISCO) eluyendo con el 0 al 90 por ciento de acetato de etilo en heptano, para dar el 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (180 miligramos, 31.9 por ciento) como un sólido color amarillo. LCMS (m/z): 278 (MH^+), 0.57 minutos.

Paso 3. 4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

A una solución helada de 4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (180 miligramos, 0.65 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (18 mililitros), se le agregó NBS (116 miligramos, 0.65 milimoles) en dos porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C en un baño de hielo durante 30 minutos. La solución de la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua,

bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ISCO) eluyendo con el 0 al 100 por ciento de acetato de etilo en heptano, para dar el 4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (180 miligramos, 78 por ciento) como un aceite color amarillo. LCMS (m/z): 300/302 (MH^+), 0.67 minutos.

Paso 4. 4-(6-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

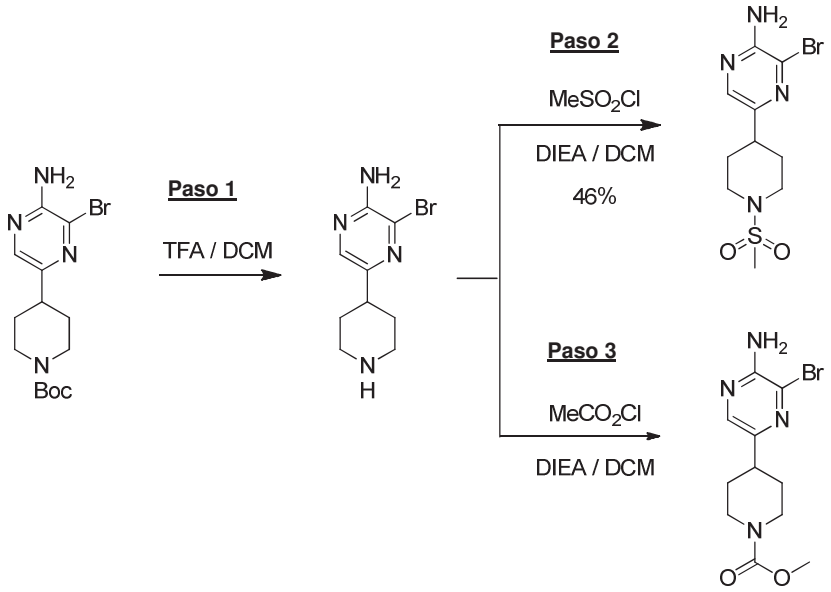
A una suspensión de 4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (180 miligramos, 0.50 milimoles) en 1,4-dioxano (8 mililitros), se le agregó bis-(pinacolato)-diboro (385 miligramos, 1.51 milimoles), y acetato de potasio (248 miligramos, 2.53 milimoles). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 3 minutos, entonces se agregó un aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (49.5 miligramos, 0.061 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 110°C en un baño de aceite durante 20 horas, y se filtró a través de alúmina neutra (1 gramo). El filtrado se concentró, para dar el 4-(6-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo crudo, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 322 (MH^+ para el ácido borónico), 0.60 minutos.

Paso 5. (S)-4-(2-amino-5-(piperidin-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

A una suspensión de (S)-4-bromo-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida (67.1 miligramos, 0.20 milimoles) en DME (5 mililitros), se le agregaron 4-(6-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (40 miligramos, 0.099 milimoles), y carbonato de sodio (0.24 mililitros, 0.49 milimoles). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, entonces se agregó un aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (12.15 miligramos, 0.015 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 120°C en un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo resultante se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) al 30 por ciento en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y el producto crudo se purificó mediante HPLC para dar la (S)-4-(2-amino-5-(piperidin-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida (9 miligramos, 20.8 por ciento) como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA). LCMS (m/z): 435 (MH^+), 0.44 minutos; ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.63 (br. s., 1 H) 7.90 (t, J = 7.77 Hz, 1 H) 7.84 (s, 2 H) 7.47 -7.24 (m, 7 H), 5.27 -5.17 (m, 1 H) 3.93- 3.79 (m, 2 H) 3.52 (d, J = 12.60 Hz, 2 H) 3.21- 3.05 (m, 2 H) 2.96 (t, J = 12.31 Hz, 1 H) 2.15 (d, J = 14.07 Hz, 2 H) 1.96 -1.78 (m, 2 H).

Síntesis de 3-bromo-5-(1-(metil-sulfonil)-piperidin-4-il)-pirazin-2-amina y 4-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxilato de metilo

Esquema 11



Siguiendo los pasos 1 a 3 en el esquema 10, utilizando 5-bromo-pirazin-2-amina y N-Boc-5,6-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato, se obtuvo el 4-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo. LCMS (m/z): 301.0/303.0 (MH^+-^{t}Bu), 0.875 minutos.

Paso 1. 3-bromo-5-(piperidin-4-il)-pirazin-2-amina

A una solución de 4-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (70 miligramos, 0.196 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (4 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (1 mililitro, 12.98 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de que se agregó tolueno, los materiales volátiles se evaporaron, proporcionando la 3-bromo-5-(piperidin-4-il)-pirazin-2-amina. El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción (99 por ciento). LCMS (m/z): 257.0/259.0 (MH^+), 0.329 minutos.

Paso 2. 3-bromo-5-(1-(metil-sulfonil)-piperidin-4-il)-pirazin-2-amina

A la 3-bromo-5-(piperidin-4-il)-pirazin-2-amina (50 miligramos, 0.194 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros) en un baño de hielo, se le agregaron DIEA (340 microlitros, 1.945 milimoles), y cloruro de metan-sulfonilo (16.67 microlitros, 0.214 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó al vacío. (30 miligramos, 46 por ciento). LCMS (m/z): 335.2/337.2 (MH^+), 0.572 minutos.

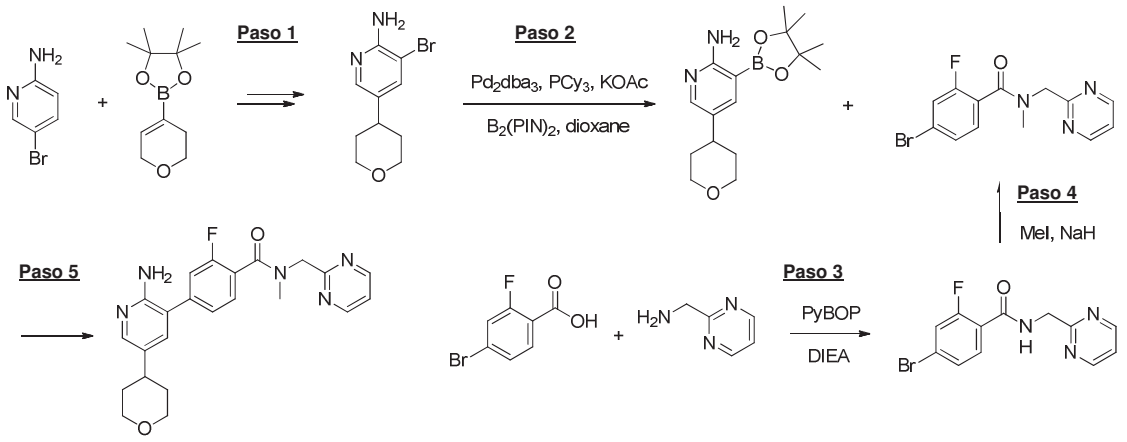
Paso 3. 4-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxilato de metilo

A una solución de 3-bromo-5-(piperidin-4-il)-pirazin-2-amina (60 miligramos, 0.233 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros) en un baño de hielo, se le agregaron DIEA (408 microlitros, 2.333 milimoles), y cloro-formato de metilo (18.07 microlitros, 0.233 milimoles). La mezcla de reacción se agitó bajo un baño de hielo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre dicloro-metano (DCM) y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó al vacío. El 4-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxilato de metilo crudo se utilizó para el siguiente paso. LCMS (m/z): 315.0/317.0 (MH^+), 0.647 minutos.

Ejemplo 3

Síntesis de 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-metil-N-(pirimidin-2-il-metil)-benzamida

Esquema 12



Paso 1. 3-bromo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-amina

Siguiendo los pasos 1 a 3 en el esquema 10, utilizando la 5-bromo-piridin-2-amina, se obtuvo la 3-bromo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-amina. LCMS (m/z): 257/259 (MH^+), 0.38 minutos.

Paso 2. 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina

Siguiendo el paso 4 en el esquema 10, utilizando la 3-bromo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-amina, se obtuvo la 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina. LCMS (m/z): 233 (MH^+), 0.36 minutos.

Paso 3. 4-bromo-2-fluoro-N-(pirimidin-2-il-metil)-benzamida

Un matraz se cargó con ácido 4-bromo-2-fluoro-benzoico (180 miligramos, 0.821 milimoles), pirimidin-2-il-metanamina (89.6 miligramos, 0.821 milimoles), DIEA (0.358 mililitros, 2.05 milimoles) en

N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros), y a la solución resultante se le agregó PyBOP (513 miligramos, 0.915 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, entonces se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con EtOAc (20 mililitros), se lavó con agua (10 mililitros, 3 veces), salmuera (10 mililitros), y se secó (Na_2SO_4), se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc/heptano (del 0 al 100 por ciento), y se obtuvo la 4-bromo-2-fluoro-N-(pirimidin-2-il-metil)-benzamida (74.5 miligramos, 29.3 por ciento) como un sólido color claro. LCMS (m/z): 310.0/312.0 (MH^+), 0.64 minutos.

Paso 4. 4-bromo-2-fluoro-N-metil-N-(pirimidin-2-il-metil)-benzamida

Un matraz se cargó con 4-bromo-2-fluoro-N-(pirimidin-2-il-metil)-benzamida (74.5 miligramos, 0.24 milimoles), NaH (dispersión al 60 por ciento en aceite mineral, 11.5 miligramos, 0.288 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF)(2 mililitros); a la pasta acuosa se le agregó yodo-metano (20 microlitros, 0.312 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, entonces se apagó con agua (20 microlitros), se concentró, y el residuo crudo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se concentró, y se obtuvo la 4-bromo-2-fluoro-N-metil-N-(pirimidin-2-il-metil)-benzamida como un aceite (55.3 mili-gramos, 71 por ciento). LCMS (m/z): 324.1/326.1 (MH^+), 0.66 minutos.

Paso 5. 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-

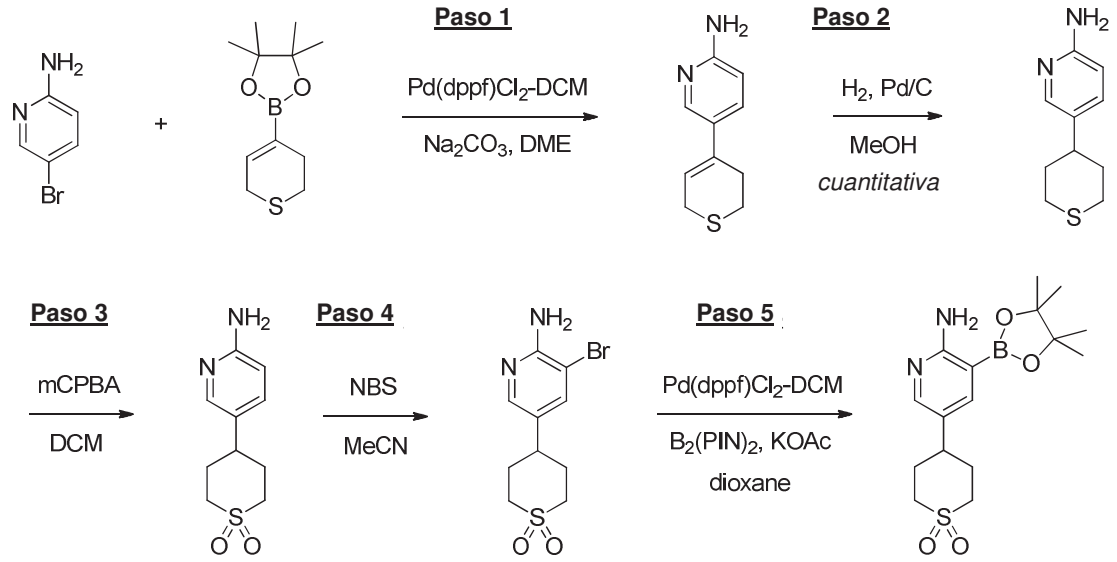
fluoro-N-metil-N-(pirimidin-2-il-metil)-benzamida

Un frasco para microondas se cargó con 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina (39.4 miligramos, 0.13 milimoles), 4-bromo-2-fluoro-N-metil-N-(pirimidin-2-il-metil)-benzamida (28 miligramos, 0.086 milimoles), y Na_2CO_3 acuoso (2 M, 0.26 mililitros) en DME (1.5 mililitros), y la mezcla se purgó con Argón, seguido por la adición de tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (10 miligramos, 8.6 milimoles), y la purga final, entonces se selló y se calentó a 115°C durante 15 minutos en un sintetizador de microondas. La capa de DME se recolectó, se concentró, y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC de preparación, y las fracciones que contenían el producto final se combinaron, se congelaron, se liofilizaron, y se obtuvo la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) de la 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-metil-N-(pirimidin-2-il-metil)-benzamida como un polvo blanco. LCMS (m/z): 422.2 (MH^+), 0.49 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.51 - 7.58 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.98 - 4.10 (m, 2H), 3.54 (tdd, J = 11.5, 8.8, 2.7 Hz, 2H), 3.15 - 3.24 (m, 3H), 2.78 -2.93 (m, 1H), 1.65 - 1.89 (m, 4H).

Síntesis de 1,1-dióxido de 4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-tiopirano y 1,1-dióxido de 4-(6-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-tiopirano

Esquema 13



Paso 1. 5-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-2-amina

A una solución de 5-bromo-piridin-2-amina (344 miligramos, 1.99 milimoles) en DME (6 mililitros), se le agregaron 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (300 mili-gramos, 1.33 milimoles), y carbonato de sodio (1.99 mililitros, 3.98 milimoles). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, seguido por la adición de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (108 miligramos, 0.13 milimoles). La mezcla resultante se calentó a 115°C en un baño de aceite durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ISCO) eluyendo con el 0 al 90 por ciento de acetato de etilo en heptano. Las fracciones se combinaron y se

concentraron, para dar la 5-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-2-amina (120 miligramos, 47 por ciento) como un sólido color café. LCMS (m/z): 193 (MH^+), 0.44 minutos.

Paso 2. 5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-2-amina

Una suspensión de 5-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-2-amina (260 miligramos, 1.35 milimoles), Pd/C (36 miligramos, 0.33 milimoles) en metanol (MeOH) (16 mililitros) se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) (80 mililitros), y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró, para dar la 5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-2-amina (240 miligramos, 91 por ciento de rendimiento) como un sólido color amarillo. LCMS (m/z): 195 (MH^+), 0.46 minutos.

Paso 3. 1,1-dióxido de 4-(6-amino-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-tiopirano

A una solución helada de 5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-2-amina (290 miligramos, 1.49 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (15 mililitros), se le agregó ácido 3-cloro-benzoperóxico (592 miligramos, 3.43 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución resultante se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ISCO), eluyendo con el 0 al 100 por ciento de acetato de etilo en heptano, para dar el 1,1-dióxido de 4-(6-amino-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-tiopirano (140

miligramos, 41.4 por ciento) como un sólido color blanco. LCMS (m/z): 227 (MH^+), 0.25 minutos.

Paso 4. 1,1-dióxido de 4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-tiopirano

A una solución helada de 1,1-dióxido de 4-(6-amino-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-tiopirano (140 miligramos, 0.62 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (15 mililitros), se le agregó NBS (110 mili-gramos, 0.62 milimoles) en dos porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. La solución de la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el 1,1-dióxido de 4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-tiopirano (190 miligramos, 0.62 milimoles). LCMS (m/z): 305/307 (MH^+), 0.33 minutos.

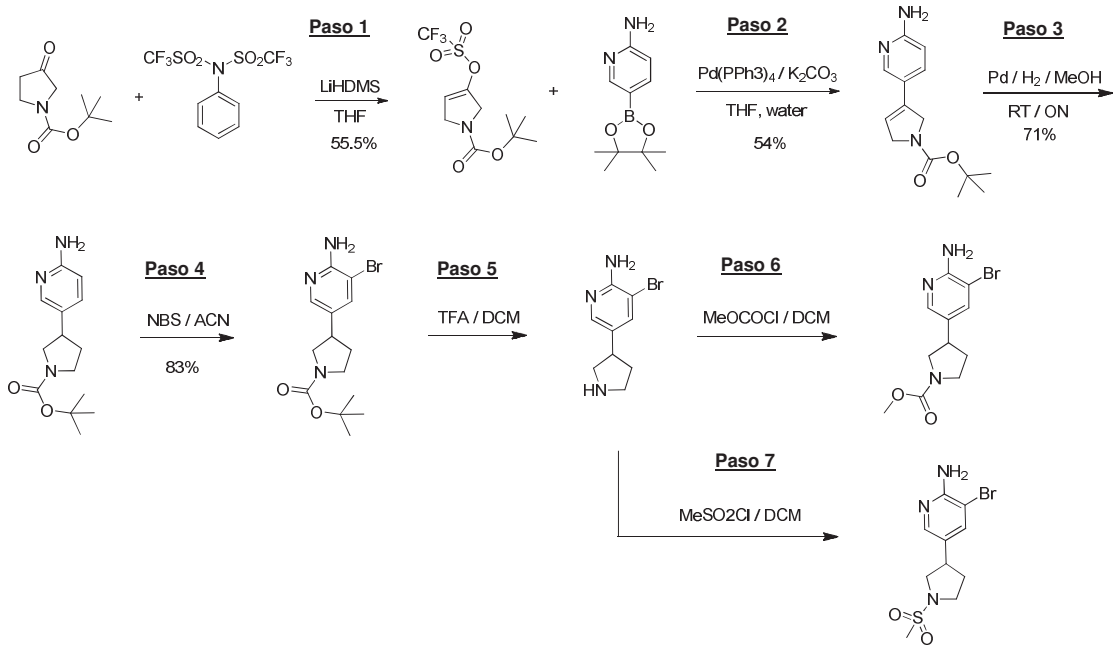
Paso 5. 1,1-dióxido de 4-(6-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-tiopirano

A una suspensión de 1,1-dióxido de 4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-tiopirano (190 miligramos, 0.62 milimoles) en 1,4-dioxano (7 mililitros), se le agregaron bis-(pinacolato)-diboro (474 miligramos, 1.86 milimoles), y acetato de potasio (305 mili-gramos, 3.11 milimoles), seguido por la adición de $PdCl_2(dppf)\text{-}CH_2Cl_2$ (61.0 miligramos, 0.075 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C en un baño de aceite durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de alúmina neutra (5 gramos). El filtrado se volvió a filtrar nuevamente a través de Celite.

El filtrado se concentró, y el residuo se trituró con heptano, y se filtró, para dar el 1,1-dióxido de 4-(6-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-tiopirano (140 miligramos, 64 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 271 (MH^+), 0.15 minutos.

Síntesis de 3-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxilato de metilo

Esquema 14



Paso 1. 3-(((trifluoro-metil)-sulfonil)-oxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo

A un matraz secado al horno bajo N_2 se le agregó 3-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (2 gramos, 10.8 milimoles), y tetrahidrofurano (THF) (16 mililitros). La solución se enfrió en un baño de acetona-hielo (-78°C). A eso se le agregó bis-(trimetil-silil)-amida de litio (12.96 mililitros, 12.96 milimoles) (solución 1 M en

tetrahidrofurano (THF)). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos, y entonces se agregó por goteo una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluoro-metil)-sulfonil)-metan-sulfonamida (4.05 gramos, 11.34 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (16 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, entonces se calentó a 0°C, y se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se apagó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y entonces se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante una columna Isco (del 0 al 30 por ciento de EtOAc/ heptano), proporcionando el 3-(((trifluoro-metil)-sulfonil)-oxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo (1.9 gramos, 55.5 por ciento).

Paso 2. 3-(6-amino-piridin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo

Una solución de 3-(((trifluoro-metil)-sulfonil)-oxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo (400 miligramos, 0.882 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) se purgó con N_2 durante 5 minutos, y entonces se agregaron carbonato de potasio (610 miligramos, 4.41 milimoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina (233 miligramos, 1.059 milimoles), $Pd(PPh_3)_4$ (10.20 miligramos, 8.82 micromoles), y agua (0.1 mililitros). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con etil-éter. La capa orgánica se separó, se lavó

con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 10 por ciento de MeOH/DCM), para proporcionar el producto deseado (180 mili-gramos, 54.6 por ciento). LCMS (m/z): 262.2 (MH^+), 0.598 minutos.

Paso 3. 3-(6-amino-piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo

Al 3-(6-amino-piridin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo (180 miligramos, 0.482 milimoles) en metanol (MeOH) (10 mililitros), bajo una atmósfera de N_2, se le agregó Pd-C (103 miligramos, 0.096 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de H_2. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, se lavó con metanol (MeOH), y se evaporó, para proporcionar el producto deseado, el cual procedió al siguiente paso sin purificación (150 miligramos, 71 por ciento). LCMS (m/z): 264.2 (MH^+), 0.565 minutos.

Paso 4. 3-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo

Al 3-(6-amino-piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (60 miligramos, 0.228 milimoles) en Acetonitrilo (4 mililitros) en un baño de hielo, se le agregó NBS (36.5 miligramos, 0.205 milimoles), y se agitó. La LCMS, después de 30 minutos, mostró una mezcla de aproximadamente 1:1 del material de partida y el producto deseado. A esto se le agregaron 12 miligramos (0.3 equivalentes) de NBS, y se agitaron durante 30 minutos. LCMS mostró la reacción completa. A la mezcla de reacción se le agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado, se agitó

durante 10 minutos, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. El producto crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación (65 miligramos, 83 por ciento). LCMS (m/z): 342.1/344.1 (MH^+), 0.624 minutos.

Paso 5. 3-bromo-5-(pirrolidin-3-il)-piridin-2-amina

Al 3-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (65 miligramos, 0.171 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2.4 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (0.6 mililitros, 7.79 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se evaporó al vacío después de la dilución con tolueno. El producto crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación. El rendimiento crudo fue cuantitativo. LCMS (m/z): 242.1/244.1 (MH^+), 0.214 minutos.

Paso 6. 3-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxilato de metilo

A la 3-bromo-5-(pirrolidin-3-il)-piridin-2-amina (20 miligramos, 0.083 milimoles) en dicloro-metano (DCM) en un baño de hielo, se le agregaron DIEA (43.3 microlitros, 0.248 milimoles), y cloro-formato de metilo (6.40 microlitros, 0.083 milimoles). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre dicloro-metano (DCM) y agua. La capa de dicloro-metano (DCM) se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 300.0, 302.0

(MH^+), 0.421 minutos.

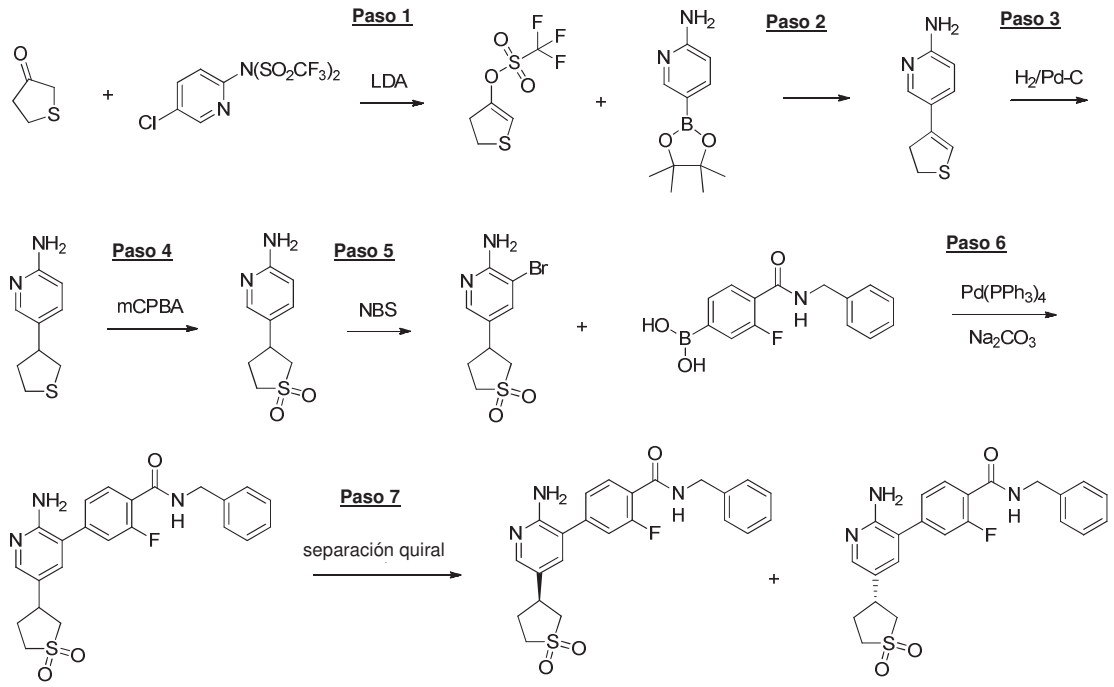
Paso 7. 3-bromo-5-(1-(metil-sulfonil)-pirrolidin-3-il)-piridin-2-amina

A la 3-bromo-5-(pirrolidin-3-il)-piridin-2-amina (20 miligramos, 0.083 milimoles) en dicloro-metano (DCM) en un baño de hielo, se le agregaron DIEA (57.7 microlitros, 0.330 milimoles), y cloruro de metan-sulfonilo (7.08 microlitros, 0.091 milimoles). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre dicloro-metano (DCM) y agua. La capa de dicloro-metano (DCM) se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 320.0/322.0 (MH^+), 0.363 minutos.

Ejemplos 4, 5, y 6

Síntesis de 4-(2-amino-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-tiofen-3-il)-piridin-3-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida, (S)-4-(2-amino-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-tiofen-3-il)-piridin-3-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida, y (R)-4-(2-amino-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-tiofen-3-il)-piridin-3-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

Esquema 15



Paso 1. Trifluoro-metan-sulfonato de 4,5-dihidro-tiofen-3-ilo

A la LDA recién preparada (10.5 milimoles en 40 mililitros de tetrahidrofurano (THF)) entre -75°C y -65°C, se le agregó por goteo una solución de dihidro-tiofen-3-(2H)-ona/tetrahidrofurano (THF) (1.02 gramos/2 mililitros de tetrahidrofurano (THF), 10 milimoles) durante de 3 minutos, entonces la mezcla de reacción resultante se agitó a -75°C durante 3 horas, seguido por la adición por goteo de N-(5-cloro-piridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-(trifluoro-metil-sulfonil)-metan-sulfonamida/tetrahidrofurano (THF) (4.12 gramos, 10.5 milimoles en 5 mililitros de tetrahidrofurano (THF)) durante 10 minutos, entonces la mezcla de reacción se agitó a -75°C durante cuando menos 1 hora, luego elevando gradualmente la temperatura hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se dividió entre Et_2O/H_2O (100 mililitros/50 mililitros); la capa

de éter se lavó en secuencia con agua (50 mililitros, 2 veces), acetato de sodio 3 M, regulador a un pH de 4.8 (50 mililitros, 2 veces), NaOH 3 M (50 mililitros, 2 veces), y se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró, y se obtuvo un aceite color café como el producto crudo (2.05 gramos) que se purificó adicionalmente mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc/heptano (del 0 al 15 por ciento), y se obtuvo el producto deseado (0.9 gramos, 38.5 por ciento de rendimiento) como un aceite incoloro.

Paso 2. 5-(4,5-dihidro-tiofen-3-il)-piridin-2-amina

Un frasco se cargó con todos los reactivos: trifluoro-metan-sulfonato de 4,5-dihidro-tiofen-3-ilo (900 miligramos, 3.84 milimoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina (1.69 gramos, 7.69 milimoles), K_3PO_4 (2.45 gramos, 11.5 milimoles), y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (314 miligramos, 0.384 milimoles), y DME (16 mililitros), y la mezcla se purgó con Argón, entonces se selló y se calentó a 90°C por medio de un baño externo de aceite durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y los precipitados en la mezcla de reacción se removieron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, y se obtuvo un residuo negro como el producto crudo. El producto crudo se disolvió en EtOAc (30 mililitros), se lavó con agua (20 mililitros), y el trozo entre las dos capas se removió mediante filtración. La capa de EtOAc se recolectó, se desprendió con HCl 1N (20 mililitros, 2 veces), y las capas acuosas se combinaron, se rasparon con EtOAc

(20 mililitros), se basificaron con NaOH acuoso (3 gramos en 10 mililitros de agua), se extrajeron con EtOAc (30 mililitros, 2 veces), y los extractos de EtOAc obtenidos se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mililitros), se secaron (Na_2SO_4), se concentraron, y el producto deseado se obtuvo como un sólido color claro. LCMS (m/z): 179.0 (MH^+), 0.41, 0.43 minutos (para los regioisómeros).

Paso 3. 5-(tetrahidro-tiofen-3-il)-piridin-2-amina

La 5-(4,5-dihidro-tiofen-3-il)-piridin-2-amina (0.78 gramos, 4.38 milimoles) se disolvió en etanol (30 mililitros), a esto se le agregó Pd-C (Deggussa, el 10 por ciento, 0.233 gramos), y la mezcla se agitó bajo un globo de H_2 durante la noche. La reacción no se completó de acuerdo con la LCMS. El catalizador de Pd-C se removió mediante filtración a través de un cojín de Celite, y al filtrado se le agregó catalizador de Pd-C nuevo (0.24 gramos), y la mezcla se agitó bajo un globo de H_2 bajo las mismas condiciones durante otras 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando la 5-(tetrahidro-tiofen-3-il)-piridin-2-amina (0.661 gramos, 84 por ciento), como un aceite incoloro. LCMS (m/z): 181.2 (MH^+), 0.39 minutos.

Paso 4. 1,1-dióxido de 3-(6-amino-piridin-3-il)-tetrahidro-tiofeno

La 5-(tetrahidro-tiofen-3-il)-piridin-2-amina (0.33 gramos, 1.831 milimoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (15 mililitros), a esto se le agregó mCPBA (70 por ciento, 0.903 gramos, 3.66 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se dividió

entre EtOAc/$NaHCO_3$ saturado (30 mililitros/20 mililitros), la capa de EtOAc se lavó con Na_2CO_3 saturado (20 mililitros), salmuera (20 mililitros), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío, proporcionando el 1,1-dióxido de 3-(6-amino-piridin-3-il)-tetrahidro-tiofeno como un aceite color café claro (96 miligramos, 25 por ciento). LCMS (m/z): 197.1 (MH^+), 0.21 minutos.

Paso 5. 1,1-dióxido de 3-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-tetrahidro-tiofeno

El 1,1-dióxido de 3-(6-amino-piridin-3-il)-tetrahidro-tiofeno (96 miligramos, 0.452 milimoles) se disolvió en acetonitrilo (5 mililitros), y la solución se enfrió hasta 0°C, a esto se le agregó NBS (80 miligramos, 0.452 milimoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se dividió entre EtOAc/$NaHCO_3$ saturado (30 mililitros/20 mililitros), la capa de EtOAc se lavó con Na_2CO_3 saturado (20 mililitros), salmuera (20 mililitros), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el 1,1-dióxido de 3-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-tetrahidro-tiofeno como un aceite color café claro (50 miligramos, 38 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 293.0/291.0 (MH^+), 0.29 minutos.

Paso 6. 4-(2-amino-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-tiofen-3-il)-piridin-3-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

Un reactor de microondas se cargó con 1,1-dióxido de 3-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-tetrahidro-tiofeno (50 miligramos, 0.172 milimoles), ácido 4-(bencil-carbamoil)-3-fluoro-fenil-borónico (94 mili-

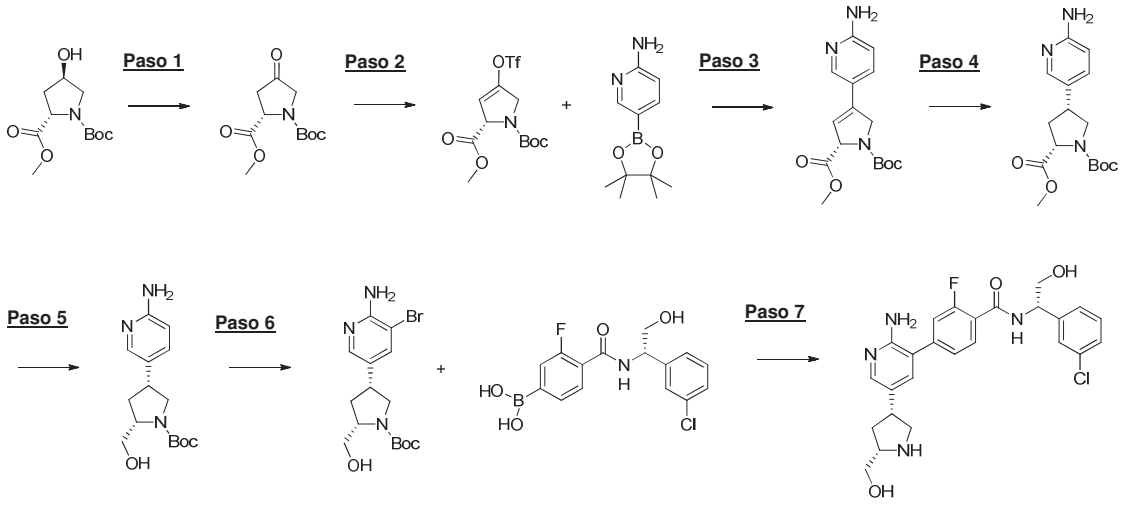
gramos, 0.343 milimoles), Na_2CO_3 acuoso 2 M (0.34 mililitros), y aducto de $PdCl_2$(dppf)-DCM (14 miligramos), y DME (3 mililitros) en un frasco para microondas, y la mezcla se purgó con Argón, se selló y se calentó a 105°C durante 20 minutos. La capa de DME de la mezcla de reacción se recolectó, se concentró bajo presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (5 mililitros). La solución de EtOAc se desprendió con HCl 1N (1 mililitro, 4 veces), y las capas acuosas se combinaron, se rasparon con EtOAc (1 mililitro, 2 veces), entonces se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se dividió entre EtOAc/Na_2CO_3 saturado (5 mililitros/1 mililitro), y el extracto de EtOAc se lavó con Na_2CO_3 saturado (1 mililitro, 2 veces), salmuera (1 mililitro), se secó (Na_2SO_4), se concentró, y el residuo se volvió a disolver en acetonitrilo/agua (6 mililitros/6 mililitros), se congeló y se liofilizó, proporcionando la 4-(2-amino-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-tiofen-3-il)-piridin-3-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida racémica como un polvo amarillo claro. LCMS (m/z): 440.2 (MH^+), 0.60 minutos; ^{1}H RMN (CD_3OD) δ ppm 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.44 (m, 6H), 7.22 - 7.30 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.55 - 3.70 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 3.08 - 3.25 (m, 2H), 2.53 (ddd, J = 13.1, 7.4, 5.7 Hz, 1H), 2.18 -2.40 (m, 1H). El producto racémico se resolvió adicionalmente mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral (columna Chiralpak, OJ, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros), 5 mililitros/minuto, MeOH + DEA al 0.1 por ciento = 50 por ciento), para proporcionar la (S)-4-(2-amino-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-tiofen-3-il)-

piridin-3-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida (Rt = 1.7 minutos), y (R)-4-(2-amino-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-tiofen-3-il)-piridin-3-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida (Rt = 2.22 minutos). La estereoquímica absoluta fue arbitrariamente asignada.

Ejemplo 7

Síntesis de 4-(2-amino-5-((3R,5S)-5-(hidroxi-metil)-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 16



Paso 1. (S)-2-metil-4-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutilo

Una solución de (2S,4R)-2-metil-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutilo (10 gramos, 40.8 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (100 mililitros) se enfrió hasta 0°C, entonces se trató en porciones con peryodinano Dess-Martin (17.29 gramos, 40.8 mili-moles) durante 20 minutos. La reacción se mantuvo a 0°C durante 1 hora, y entonces se removió el baño frío. Después de otras 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se trató con 300 mililitros de 1:1 de Na_2SO_3 acuoso saturado:$NaHCO_3$ acuoso saturado. La reacción se

agitó vigorosamente durante la noche a temperatura ambiente, entonces las capas se separaron. Los materiales orgánicos se lavaron con agua y salmuera, entonces se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La mezcla resultante se convirtió en una pasta acuosa en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), y entonces se filtró sobre Celite. Los materiales orgánicos se concentraron. El aceite crudo se purificó adicionalmente mediante filtración directa a partir de los sólidos en granos, para proporcionar el (S)-2-metil-4-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutilo (8.53 gramos, 87 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 244.3 (MH^+), 0.42 minutos.

Paso 2. 2-metil-4-(((trifluoro-metil)-sulfonil)-oxi)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de 1-terbutilo

Una solución de (S)-2-metil-4-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutilo (2.9 gramos, 11.92 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (30 mililitros) se enfrió hasta -78°C, entonces se trató con LiHMDS 1.0 M en tetrahidrofurano (THF) (14.31 mililitros, 14.31 milimoles). La reacción se mantuvo a -78°C durante 1 hora, entonces se trató con una solución de N-(5-cloro-piridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-((trifluoro-metil)-sulfonil)-metan-sulfonamida (5.62 gramos, 14.31 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros). La reacción se mantuvo a -78°C durante 1 hora, y entonces se colocó en un refrigerador a -30°C durante la noche. Al completarse, la reacción se apagó con agua, y se diluyó con éter. Los materiales orgánicos se lavaron con una solución acuosa 1N de NaOH (40 mililitros), entonces se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se disolvió en cloroformo (40

mililitros), y se enfrió a 0°C durante 30 minutos. La pasta acuosa resultante se concentró hasta un volumen total de aproximadamente 8 mililitros, entonces el material viscoso se filtró y se concentró, para proporcionar el (S)-2-metil-4-(((trifluoro-metil)-sulfonil)-oxi)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de 1-terbutilo (4.4 gramos, 98 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 376.4 (MH^+), 0.64 minutos.

Paso 3. (S)-2-metil-4-(6-amino-piridin-3-il)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de 1-terbutilo

Una mezcla de (S)-2-metil-4-(((trifluoro-metil)-sulfonil)-oxi)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de 1-terbutilo (1.55 gramos, 4.13 milimoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina (1.00 gramos, 4.54 milimoles), $Pd(PPh_3)_4$ (0.239 gramos, 0.21 milimoles), y Cs_2CO_3 (3.36 gramos, 10.32 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), y agua (2 mililitros), se pasó por calentamiento mediante microondas a 100°C durante 10 minutos. La reacción entonces se diluyó con acetato de etilo (50 mililitros) y agua (25 mililitros). Las capas se separaron, y los materiales orgánicos se lavaron con agua (25 mililitros), y salmuera (25 mililitros), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron; entonces se purificaron mediante cromatografía por evaporación instantánea [eluyente del 0 al 8 por ciento de metanol/dicloro-metano (DCM)], para proporcionar el (S)-2-metil-4-(6-amino-piridin-3-il)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de 1-terbutilo (0.955 gramos, 72 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 320.4 (MH^+), 0.50 minutos.

Paso 4. (2S,4R)-2-metil-4-(6-amino-piridin-3-il)-pirrolidin-1,2-

dicarboxilato de 1-terbutilo

Una solución desgasificada de (S)-2-metil-4-(6-amino-piridin-3-il)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de 1-terbutilo (0.955 gramos, 2.99 milimoles) en metanol (MeOH) (30 mililitros) se trató con Pd/C al 10 por ciento (0.183 gramos, 0.172 milimoles), entonces se mantuvo bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Al completarse, la reacción entonces se filtró sobre un cojín de Celite, y se concentró, para proporcionar el (2S,4R)-2-metil-4-(6-amino-piridin-3-il)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutilo (0.95 gramos, 99 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 322.5 (MH^+), 0.52 minutos.

Paso 5. (2S,4R)-4-(6-amino-piridin-3-il)-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo

A una solución de (2S,4R)-2-metil-4-(6-amino-piridin-3-il)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutilo (250 miligramos, 0.778 milimoles) en 2-metil-tetrahidrofurano (18 mililitros), se le agregó $LiAlH_4$ (59 miligramos, 1.56 milimoles). Después de 15 minutos, la reacción se apagó mediante la adición en secuencia de agua (60 microlitros), una solución acuosa de NaOH 1 N (60 microlitros), y agua (60 microlitros). La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos, y entonces se filtró sobre Celite, enjuagando con 2-metil-tetrahidrofurano. Los materiales orgánicos se concentraron, para proporcionar el (2S,4R)-4-(6-amino-piridin-3-il)-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (230 miligramos, 100 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 294.1 (MH^+), 0.49 minutos.

Paso 6. (2S,4R)-4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-(hidroxi-metil)-

pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo

Una solución de (2S,4R)-4-(6-amino-piridin-3-il)-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (230 miligramos, 0.784 milimoles) en MeCN (10 mililitros) se trató con NBS (147 miligramos, 0.823 milimoles). Después de 10 minutos, la reacción estaba completa. La reacción se trató con 10 mililitros de 1:1 de $NaHCO_3$ acuoso saturado:$Na_2S_2O_3$ acuoso saturado, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mililitros), y las capas se separaron. Los materiales orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron, para proporcionar el (2S,4R)-4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (290 miligramos, 100 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 372.1/374.0 (MH^+), 0.55 minutos.

Paso 7. 4-(2-amino-5-((3R,5S)-5-(hidroxi-metil)-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

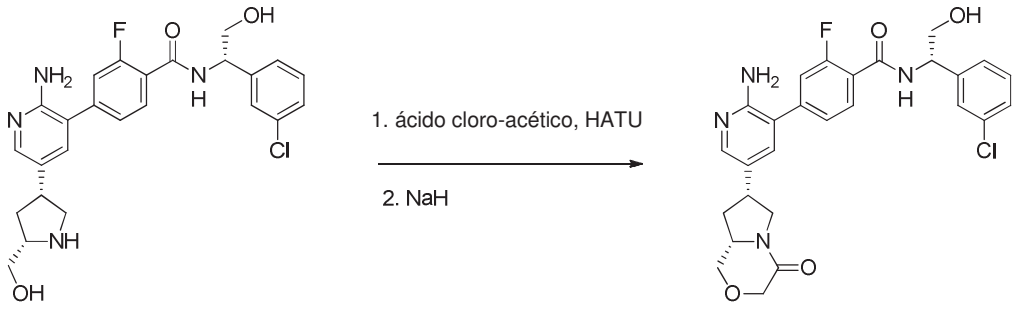
Siguiendo el paso 5 en el esquema 10, utilizando (2S, 4R)-4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo y ácido (S)(4-((1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-borónico, se obtuvo el (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (30 miligramos, 35 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 585.3, 587.3 (MH^+), 0.74 minutos. Entonces, una solución de (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-

etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo-TFA se disolvió en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), y se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (2.0 mililitros). Después de 30 minutos, la reacción se concentró, y entonces se purificó mediante HPLC de preparación en fase inversa, proporcionando la 4-(2-amino-5-((3R,5S)-5-(hidroxi-metil)-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida como la sal de bis-ácido trifluoro-acético (TFA) (15.0 miligramos, 54 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 485.2, 487.2 (MH^+), 0.51 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.59 (dd, J = 4.50, 7.24 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 4H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.24 -7.16 (m, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 5H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 2.41 (td, J = 6.46, 12.91 Hz, 1H), 1.98 -1.82 (m, 1H), 1.29 -1.16 (m, 1H).

Ejemplo 8

Síntesis de 4-(2-amino-5-((7R,8aS)-4-oxo-hexahidro-1H-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-7-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 17



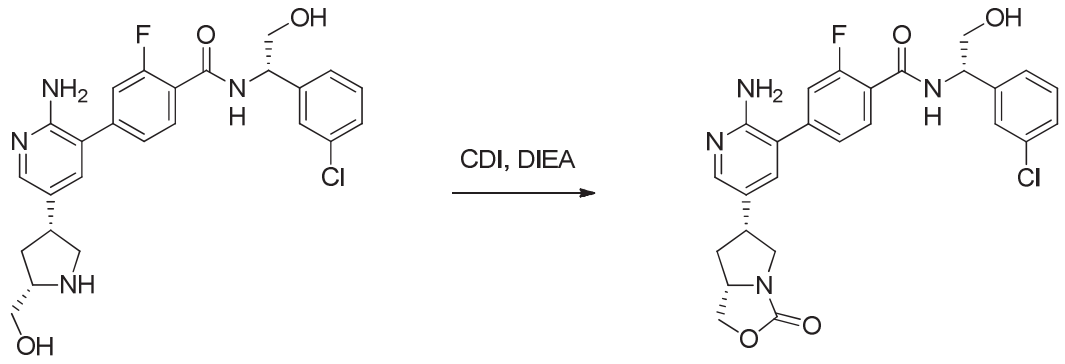
Una solución de 4-(2-amino-5-((3R,5S)-5-(hidroxi-metil)-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (45 miligramos, 0.063 milimoles) (véase el Ejemplo 7), y ácido cloro-acético (7.2 miligramos, 0.076 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2.5 mililitros) se trató con HATU (36 miligramos, 0.095 milimoles), y DIEA (55 microlitros, 0.316 milimoles). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se trató directamente con NaH (15.2 miligramos, 0.631 milimoles). Después de 15 minutos, la reacción se apagó con agua (2 mililitros), y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (10 mililitros). Los materiales orgánicos se lavaron con salmuera, y entonces se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron, entonces se purificaron mediante HPLC de preparación en fase inversa, proporcionando la 4-(2-amino-5-((7R,8aS)-4-oxo-hexahidro-1H-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-7-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (13.0 miligramos, 39 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 525.2, 527.2 (MH^+), 0.59 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.61 (dd, J = 4.30, 7.04 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H),

7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.16 - 5.05 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.99 - 3.85 (m, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 3H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 2.34 -2.19 (m, 1H), 1.67 (q, J = 11.48 Hz, 1H).

Ejemplo 9

Síntesis de 4-(2-amino-5-((6R,7aS)-3-oxo-hexahidro-pirrolo-[1,2-c]-oxazol-6-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 18



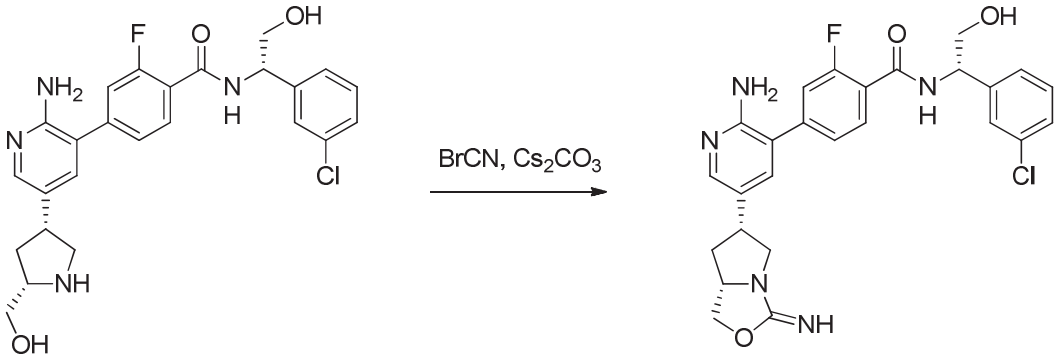
Una solución de 4-(2-amino-5-((3R,5S)-5-(hidroxi-metil)-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (20 miligramos, 0.041 milimoles) (Ejemplo 7), y DIEA (72 microlitros, 0.412 milimoles) en acetonitrilo (0.5 mililitros) se trató con carbonil-di-imidazol (8.0 miligramos, 0.049 milimoles). Después de 1 hora, el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa 1.0 N de NaOH (1.0 mililitros), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos, entonces se diluyó con dicloro-metano (DCM) (10 mililitros). Los materiales orgánicos se lavaron con

salmuera (2 mililitros), y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material crudo se purificó mediante HPLC de preparación en fase inversa, proporcionando la 4-(2-amino-5-((6R,7aS)-3-oxo-hexahidro-pirrolo-[1,2-c]-oxazol-6-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (2.0 mili-gramos, 7 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 511.3, 513.3 (MH^+), 0.61 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 5.19 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 3.52, 9.00 Hz, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 2.41 (td, J = 5.72, 11.64 Hz, 1H), 1.84 -1.71 (m, 1H).

Ejemplo 10

Síntesis de 4-(2-amino-5-((6R,7aS)-3-imino-hexahidro-pirrolo-[1,2-c]-oxazol-6-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 19



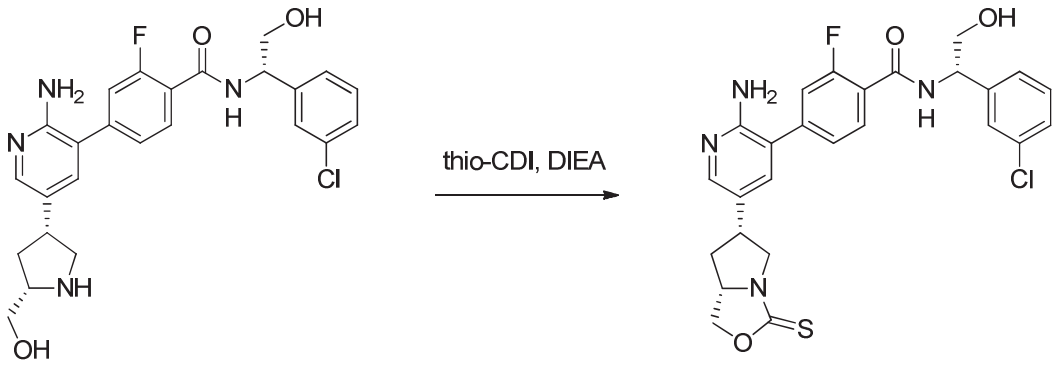
Una mezcla a temperatura ambiente de 4-(2-amino-5-((3R,5S)-5-

(hidroxi-metil)-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (12.5 miligramos, 0.026 milimoles) (Ejemplo 7), y carbonato de cesio (33.6 miligramos, 0.103 milimoles) en etanol (0.75 mililitros), se trató con bromuro de cianógeno (6.2 microlitros, 0.031 milimoles). Después de 1 hora, la reacción se diluyó con agua (1.0 mililitros), y se extrajo en acetato de etilo (10 mililitros). Los materiales orgánicos se lavaron con salmuera (2 mililitros), entonces se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante HPLC de preparación en fase inversa, proporcionando la 4-(2-amino-5-((6R,7aS)-3-imino-hexahidro-pirrolo-[1,2-c]-oxazol-6-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida. LCMS (m/z): 510.1, 512.1 (MH^+), 0.52 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) □δ□ppm 8.63 - 8.54 (m, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.80 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 4.97 - 4.88 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 2H), 3.88 - 3.70 (m, 4H), 3.32 (s, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.02 -1.89 (m, 1H).

Ejemplo 11

4-(2-amino-5-((6R,7aS)-3-tioxo-hexahidro-pirrolo-[1,2-c]-oxazol-6-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 20

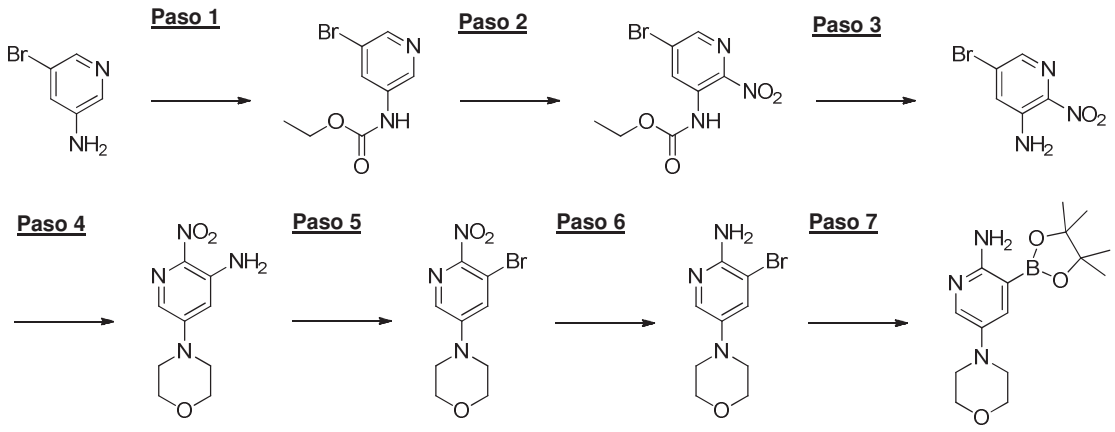


A una solución de (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (45 miligramos, 0.063 milimoles) (véase el Ejemplo 7) en acetonitrilo (0.75 mililitros), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros), se le agregaron DIEA (42 microlitros, 0.240 milimoles), y tiocarbonil-di-imidazol (15.6 miligramos, 0.088 milimoles). Después de 2 horas, la reacción se apagó con una solución acuosa de NaOH 1 N (1 mililitro), y se agitó vigorosamente para efectuar la descomposición de un subproducto de tiocarbamato mixto. La reacción entonces se diluyó con acetato de etilo (10 mililitros), se lavó con agua (5 mililitros) y salmuera (5 mililitros), entonces se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC de preparación en fase inversa, proporcionando la 4-(2-amino-5-((6R,7aS)-3-tioxo-hexahidro-pirrolo-[1,2-c]-oxazol-6-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (3.2 miligramos, 11 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 527.3, 529.3 (MH^+), 0.67 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.64 (dd, J = 3.91, 7.04 Hz, 1H), 7.85 (d, J

= 1.96 Hz, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 5H), 7.30 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 5.15 - 5.07 (m, 2H), 4.73 - 4.69 (m, 2H), 4.45 - 4.35 (m, 3H), 3.85 - 3.65 (m, 8H), 2.38 (td, J = 5.58, 11.54 Hz, 2H), 1.80 -1.70 (m, 1H).

Síntesis de 5-morfolin-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina

Esquema 21



Paso 1. (5-bromo-piridin-3-il)-carbamato de etilo

La 5-bromo-piridin-3-amina (20 gramos, 116 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (500 mililitros), y se agregó piridina (28.0 mililitros, 347 milimoles), seguida por cloro-formato de etilo (11.44 mililitros, 119 milimoles) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM). Las dos fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución de $CuSO_4$ al 10 por ciento (2 veces) una solución saturada de $NaHCO_3$ (1 vez), salmuera (1 vez), se secó (Na_2SO_4), y se evaporó. El residuo se

trituró con dietil-éter, se filtró, y se secó, obteniendo el (5-bromo-piridin-3-il)-carbamato de etilo (21.58 gramos, 76 por ciento), como un sólido blanco. LCMS (m/z): 247.0 (MH^+), 0.58 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm8.62 - 8.15 (m, 3 H) 7.00 (br. s., 1 H) 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 2 H) 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

Paso 2. (5-bromo-2-nitro-piridin-3-il)-carbamato de etilo

A una mezcla de H_2SO_4 concentrado (60 mililitros, 1,126 milimoles), y HNO_3 en vaporización (40 mililitros, 895 milimoles), se le agregó (5-bromo-piridin-3-il)-carbamato de etilo (21.5 gramos, 88 milimoles) en porciones a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 5 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en agua helada. Se formó un precipitado, y se filtró y se lavó completamente con agua, y se secó. Se obtuvo el (5-bromo-2-nitro-piridin-3-il)-carbamato de etilo (21.26 gramos, 84 por ciento) de esta manera como un sólido blanco. LCMS (m/z): 290.1 (MH^+), 0.76 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.63 (br. s., 1 H) 9.33 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 4.32 (q, J = 7.3 Hz, 3 H) 1.68 (br. s., 2 H) 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 4 H).

Paso 3. 5-bromo-2-nitro-piridin-3-amina

El (5-bromo-piridin-3-il)-carbamato de etilo (8 gramos, 27.6 milimoles) se disolvió en EtOH (250 mililitros), y la solución se enfrió hasta 5°C con un baño de hielo. se agregó por goteo KOH 1M frío (130 mililitros, 130 milimoles), manteniéndose por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se concentró bajo presión reducida. Después de la concentración se

formó un precipitado, el cual se filtró, se lavó con agua, y se secó, proporcionando la 5-bromo-2-nitro-piridin-3-amina (5.02 gramos, 83 por ciento). LCMS (m/z): 220.1 (MH^+), 0.46 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1 H) 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 6.03 (br. s., 2 H).

Paso 4. 5-morfolin-2-nitro-piridin-3-amina

La 5-bromo-2-nitro-piridin-3-amina (2.32 gramos, 10.6 milimoles) se suspendió en morfolina (5 mililitros, 57.4 milimoles), y la solución se calentó a 140°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el sólido precipitado se trituró con agua, y se filtró. El sólido así obtenido se lavó con agua, EtOH, y se secó, obteniendo la 5-morfolin-2-nitro-piridin-3-amina (2.0 gramos, 8.92 milimoles, 84 por ciento), como un polvo amarillo brillante. Dependiendo del resultado del paso anterior, este sólido todavía puede contener el derivado de etoxilo a partir del paso anterior, y los dos compuestos se pueden separar mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Analogix, EtOAc al 20 por ciento en heptano durante 2 minutos, hasta el 100 por ciento de EtOAc a los 15 minutos, y entonces el 100 por ciento de EtOAc a los 20 minutos). LCMS (m/z): 225.1(MH^+), 0.43 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.54 (s, 1 H) 8.57 (d, J = 2.7 Hz, 1 H) 7.85 (d, J = 2.7 Hz, 1 H) 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 6.32 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 6.00 (br. s., 1 H) 3.93 - 3.83 (m, 7 H) 3.83 - 3.74 (m, 3 H) 3.63 - 3.55 (m, 3 H) 3.51 - 3.43 (m, 3 H) 3.41- 3.31 (m, 4 H).

Paso 5. 4-(5-bromo-6-nitro-piridin-3-il)-morfolina

Un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, equipado con una barra de agitación magnética, un embudo de goteo y un termómetro, se cargó con CuBr (629 miligramos, 4.4 milimoles), y HBr (25 mililitros). La solución se enfrió hasta -5°C (baño de hielo-sal). Se agregó lentamente la 5-morfolin-2-nitro-piridin-3-amina sólida (983 miligramos, 4.4 milimoles), seguida por la adición lenta de una solución de $NaNO_2$ (333 miligramos, 4.8 milimoles) en H_2O (25 mililitros) por medio del embudo de goteo, asegurándose de que la temperatura no se elevara por encima de 0°C. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 1 hora, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1.5 horas adicionales. La reacción se consideró completa de acuerdo con la LCMS, y la mezcla se enfrió nuevamente hasta 0°C, se apagó con NaOH 6 N a un pH de 12, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con agua (2 veces), salmuera (1 vez), se secó y se concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente con EtOH, y se secó bajo un alto vacío, obteniendo la 4-(5-bromo-6-nitro-piridin-3-il)-morfolina (1.21 gramos, 4.20 milimoles, 96 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo claro. LCMS (m/z): 288.2 (MH^+), 0.65 minutos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 - 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 3.98 - 3.81 (m, 4 H) 3.45 - 3.30 (m, 4 H).

Paso 6. 3-bromo-5-morfolin-piridin-2-amina

La 4-(5-bromo-6-nitro-piridin-3-il)-morfolina (95 miligramos, 0.33 milimoles) se disolvió en EtOH (12 mililitros), y se agregó agua (3.0 mililitros), seguida por $SnCl_2$ (313 miligramos, 1.65 milimoles). La

mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con dicloro-metano (DCM). Las dos fases se separaron, la fase orgánica se lavó con agua. La fase de agua se retroextrajo con dicloro-metano (DCM). El pH se ajustó a 12 con NaOH 6N, y la mezcla se extrajo adicionalmente con dicloro-metano (DCM). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se evaporaron bajo presión reducida, obteniendo la 3-bromo-5-morfolin-piridin-2-amina deseada (71.5 miligramos, 84 por ciento). LCMS (m/z): 260.0 (MH^+), 0.37 minutos.

Método Alternativo

A una solución de 4-(5-bromo-6-nitro-piridin-3-il)-morfolina (2 gramos, 6.9 milimoles) en metanol (MeOH) (150 mililitros) en un matraz de fondo redondo, se le agregó polvo de Zn (4.54 gramos, 69.4 milimoles). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se agregó en porciones NH_4Cl sólido (3.71 gramos, 69.4 milimoles) durante 5 minutos. La mezcla de reacción heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró a través de un tapón de Celite, lavando la torta del filtro con metanol (MeOH) y etanol. El filtrado se concentró hasta obtener un sólido castaño, el cual se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (columna ISCO, de 80 gramos, del 0 al 70 por ciento de EtOAc/heptano en 15 minutos, y 70 por ciento de EtOAc a los 25 minutos), obteniendo la 3-bromo-5-morfolin-piridin-2-amina (936 miligramos, 52.2 por ciento), como un sólido ligeramente grisáceo. LCMS (m/z): 258.2 (MH^+), 0.35 minutos; ^1H RMN (400 MHz,

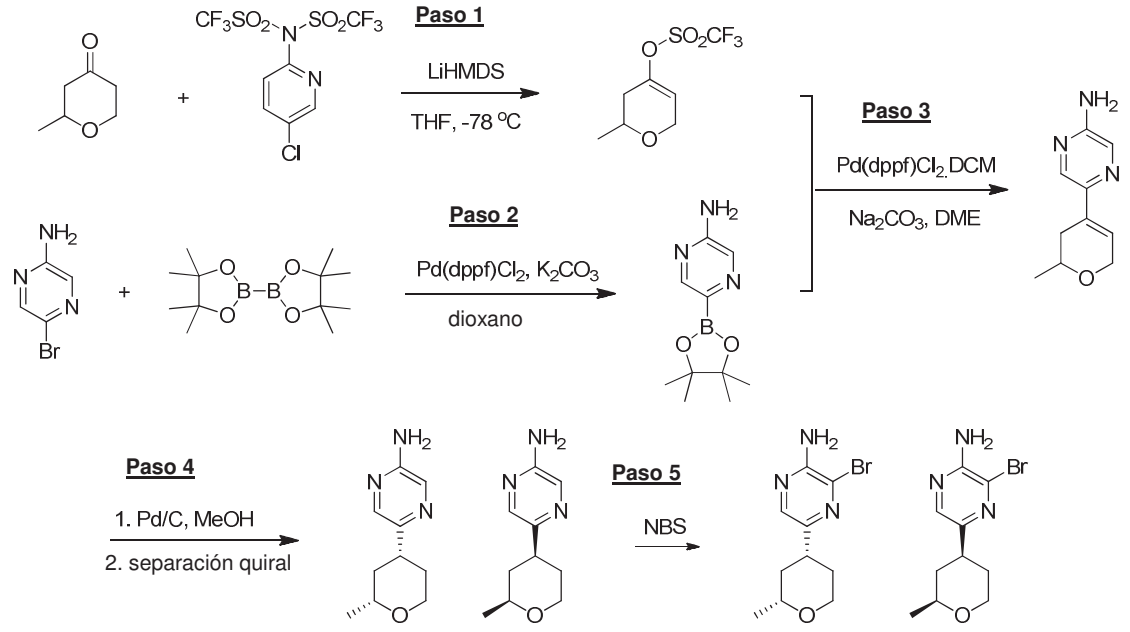
$CDCl_3$) δ ppm 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 7.40 - 7.30 (m, 1 H) 4.66 (br. s., 2 H) 3.91- 3.74 (m, 4 H) 3.07 -2.90 (m, 4 H).

Paso 7. 5-morfolin-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina

La 3-bromo-5-morfolin-piridin-2-amina (36 miligramos, 0.14 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (70.8 miligramos, 0.28 milimoles), acetato de potasio (41.1 miligramos, 0.42 milimoles), y triciclohexil-fosfina (5.9 miligramos, 0.021 milimoles) se disolvieron en 1,4-dioxano (1.5 mililitros) en un recipiente de presión. La mezcla se roció con N_2 durante 5 minutos, y se agregó diacetato de paladio (3.1 miligramos, 0.014 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 16 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo. Se agregó SyliaBondDMT, la mezcla se agitó durante 1 hora, se filtró sobre un cojín de Celite, y se concentró, obteniendo 21.3 miligramos de un sólido que contenía la 5-morfolin-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina deseada. Este sólido se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 224.0 (MH^+), 0.33 minutos (para el ácido borónico).

Síntesis de 3-bromo-5-((2R,4R)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina y 3-bromo-5-((2S,4S)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina

Esquema 22



Paso 1. Trifluoro-metan-sulfonato de 2-metil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo

A una solución de 2-metil-dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2 gramos, 17.52 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (8.76 mililitros), se le agregó LiHMDS (18.40 mililitros, 18.40 milimoles) por goteo a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1.5 horas, entonces se agregó N-(5-cloro-piridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-((tri-fluoro-metil)-sulfonil)-metan-sulfonamida (7.22 gramos, 18.40 mili-moles) en tetrahidrofurano (THF) (17 mililitros), a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora, y entonces se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC. Después de apagarse con $NaHCO_3$ saturado, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc 3 veces. Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo el compuesto deseado (4.2 gramos, 17.06 milimoles) como un aceite color café mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea eluyendo con EtOAc al 30 por ciento en heptano.

Paso 2. 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazin-2-amina

A una solución de 5-bromo-pirazin-2-amina (1 gramo, 5.75 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (2.92 gramos, 11.49 milimoles), y aducto de $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (0.469 gramos, 0.575 milimoles) en dioxano (16.42 mililitros), se le agregó acetato de potasio (1.692 gramos, 17.24 milimoles) justo después de la desgasificación. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 20 minutos. Se diluyó con EtOAc, y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Se concentró, y el producto crudo se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 140 (MH^+ para el ácido borónico), 0.12 minutos.

Paso 3. 5-(2-metil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina

A una solución de trifluoro-metan-sulfonato de 2-metil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo (0.637 gramos, 2.88 milimoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazin-2-amina (0.914 gramos, 3.74 milimoles), y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0.235 gramos, 0.288 milimoles) en DME (9.82 mililitros), se le agregó Na_2CO_3 2M (3.27 mililitros). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (120°C, 10 minutos). Se agregó acetato de etilo, y se lavó

con $NaHCO_3$ saturado y agua. Entonces el compuesto deseado se extrajo hasta una capa acuosa de HCl 1N, y se lavó con EtOAc. Se basificó con NaOH 2N, y el producto se extrajo hasta una capa de EtOAc. La capa orgánica de EtOAc se lavó con agua, y se secó sobre Na_2SO_4. Se filtró y se concentró, para proporcionar 250 miligramos del compuesto deseado. LCMS (m/z): 192.2 (MH^+), 0.40 minutos.

Paso 4. 5-((2R,4R)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina

A una solución de 5-(2-metil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina (250 miligramos, 1.307 milimoles) en metanol (MeOH) (13.100 mililitros), se le agregó Pd/C (278 miligramos, 0.261 milimoles). La solución se desgasificó mediante una corriente de N_2 durante 10 minutos. Después de inundarse con gas de H_2, se equipó con un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 25 horas. Después de filtrarse a través de Celite, el material volátil se removió, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 10 por ciento de metanol (MeOH) en dicloro-metano (DCM), para proporcionar 180 miligramos de los diaestereómeros. Entonces la separación quiral (columna Chiralpak AD, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros), 5 mililitros/minuto, EtOH + DEA al 0.1 por ciento = 15 por ciento) proporcionó 40 miligramos de la 5-((2R,4R)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina (Rt = 1.32 minutos; LCMS (m/z): 194.2 (MH^+), 0.44 minutos) en un 22 por ciento de rendimiento, y 30 miligramos de la 5-((2S,4S)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina deseada (Rt = 1.83 minutos; LCMS (m/z): 194.2 (MH^+), 0.44

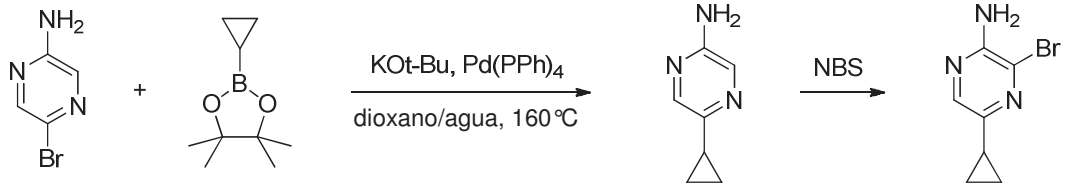
minutos) en un 16 por ciento de rendimiento.

Paso 5. 3-bromo-5-((2R,4R)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina y 3-bromo-5-((2S,4S)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina

A una solución de 5-((2R,4R)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina (40 miligramos, 0.207 milimoles) en acetonitrilo (3 mililitros), se le agregó NBS (35.0 miligramos, 0.197 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. Después de apagarse con $NaHCO_3$, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera. Se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar 47 miligramos de la 3-bromo-5-((2R,4R)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina, la cual se utilizó tal como estaba. LCMS (m/z): 274 (MH^+), 0.64 minutos. Para la 5-((2S,4S)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina, siguiendo el método anterior, se obtuvo la 3-bromo-5-((2S,4S)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina. LCMS (m/z): 274 (MH^+), 0.65 minutos. La estereoquímica absoluta de los productos se asignaron arbitrariamente.

Síntesis de 3-bromo-5-ciclopropil-pirazin-2-amina

Esquema 23



Paso 1. 5-ciclopropil-pirazin-2-amina

Un frasco para microondas se cargó con 5-bromo-pirazin-2-amina (400 miligramos, 2.3 milimoles), 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.16 gramos, 6.9 milimoles), KOt-Bu (1M en t-BuOH, 9.2 mililitros), 1,4-dioxano (10 mililitros), y agua (0.10 mililitros), y la mezcla se purgó con Argón, seguido por la adición de Paladio-Tetraquis (266 miligramos, 0.23 milimoles), y una purga final de argón, entonces la mezcla se selló y se calentó a 150°C por medio del reactor de microondas durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó una segunda porción de Paladio-Tetraquis (266 miligramos), y la reacción se calentó a 160°C por medio del reactor de microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa delgada de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo se trituró con EtOAc (6 mililitros), y los precipitados se removieron por medio de centrifugación y filtración. El sobrenadante de EtOAc se retroextrajo con una solución acuosa de ácido trifluoro-acético (TFA) (3 mililitros, 3 veces, ácido trifluoro-acético (TFA)/agua - 1 mililitro/10 mililitros). El las soluciones en ácido trifluoro-acético (TFA) se combinaron, se diluyeron con acetonitrilo (10 mililitros), se congelaron y se liofilizaron, para proporcionar la 5-ciclopropil-pirazin-2-amina en la forma de un polvo amarillo. El producto, después de la liofilización, se transfirió a un frasco, se basificó a un pH > 12 con Na_2CO_3 saturado (3 mililitros), se extrajo con EtOAc (6 mililitros, 4 veces), y los extractos de EtOAc se combinaron y se concentraron, y se secaron adicionalmente bajo un alto vacío, y se obtuvo la base

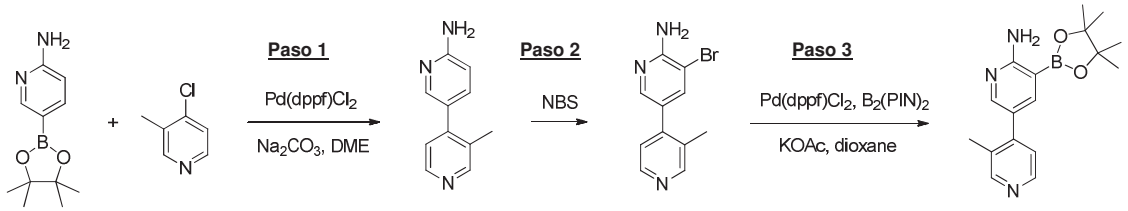
libre de 5-ciclopropil-pirazin-2-amina final (79 miligramos, 25.4 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 136.1 (MH^+), 0.30 minutos. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 8.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.00 -2.08 (m, 1H), 0.94 -1.00 (m, 2H), 0.87 - 0.93 (m, 2H).

Paso 2. 3-bromo-5-ciclopropil-pirazin-2-amina

Una solución de 5-ciclopropil-pirazin-2-amina (79 miligramos, 0.584 milimoles) en acetonitrilo (10 mililitros) se enfrió hasta 0°C, y se trató con la adición gradual de NBS (140 miligramos, 1.46 milimoles) durante el transcurso de 1 hora, mientras se monitoreaba estrechamente el progreso de la reacción mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se trituró con EtOAc (5 mililitros, 2 veces), y los sobrenadantes de EtOAc se separaron por medio de centrifugación, se combinaron y se lavaron con NaOH 1N (1 mililitro, 3 veces), y la capa de EtOAc se secó (sobre Na_2SO_4), se concentró, y se obtuvo un residuo color café crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc/CH_2Cl_2 (del 0 al 30 por ciento), para proporcionar la 3-bromo-5-ciclopropil-pirazin-2-amina como un sólido incoloro (38.2 miligramos, 38.5 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 214.0/216.0 (MH^+), 0.64 minutos.

Síntesis de 3'-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[3,4'-bipiridin]-6-amina

Esquema 24



Paso 1. 3'-metil-3,4'-bipiridin-6-amina

A una solución de 3-bromo-5-ciclopropil-pirazin-2-amina (2 gramos, 9.09 milimoles) en DME (45.4 mililitros), se le agregaron 4-cloro-3-metil-piridina (1.739 gramos, 13.63 milimoles), un aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0.742 gramos, 0.909 milimoles), y Na_2CO_3 2 M (15.15 mililitros); la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos; la mezcla de reacción, en una bomba de vidrio sellada, se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se lavaron con salmuera y agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 100 por ciento de EtOAc/heptano), para proporcionar la 3'-metil-3,4'-bipiridin-6-amina (255 miligramos, 1.377 milimoles, 15.15 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 406.3 (MH^+), 0.47 minutos.

Paso 2. 5-bromo-3'-metil-3,4'-bipiridin-6-amina

A una solución helada de 3'-metil-3,4'-bipiridin-6-amina (250 miligramos, 1.350 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (4,499 microlitros), se le agregó NBS (264 miligramos, 1.485 milimoles) en dos porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con

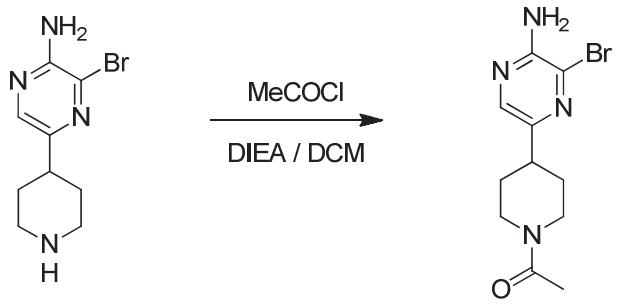
agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se trató con heptano, y el sólido se filtró para dar la 5-bromo-3'-metil-3,4'-bipiridin-6-amina (350 miligramos, 1.325 milimoles, 98 por ciento de rendimiento) como un sólido color café, que se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 264.4/266.4 (MH^+), 0.32 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.51 (s, 1 H), 8.47 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 5.06 (br. s., 2 H), 2.32 (s, 3 H).

Paso 3. 3'-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4'-bipiridin-6-amina

A una suspensión de 5-bromo-3'-metil-3,4'-bipiridin-6-amina (100 miligramos, 0.379 milimoles) en 1,4-dioxano (947 microlitros), se le agregaron bispinB (288 miligramos, 1.136 milimoles) y acetato de potasio (186 miligramos, 1.893 milimoles). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 3 minutos, entonces se agregó un aducto de $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (30.9 miligramos, 0.038 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 120°C en un reactor de microondas durante 10 minutos, y se confirmó la formación del producto deseado. Todavía quedó algún material de partida, y se volvió a someter a microondas a 120°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de de un filtro, y se enjuagó con dioxano (0.7 mililitros), la solución del filtrado se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 230.1 (MH^+ para el ácido borónico), 0.22 minutos.

Síntesis de 1-(4-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piperidin-1-il)-etanona

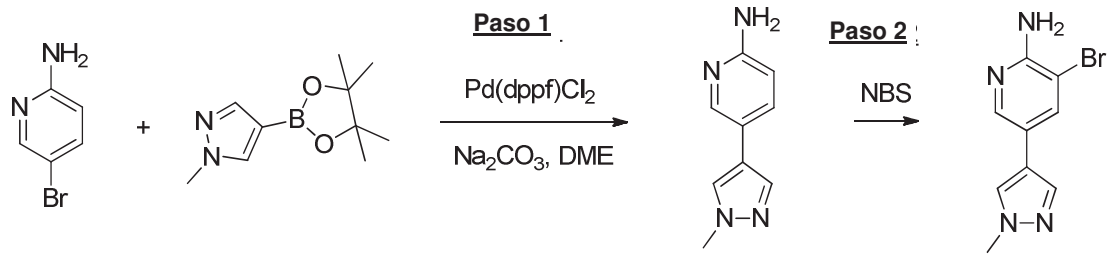
Esquema 25



A la 3-bromo-5-(piperidin-4-il)-pirazin-2-amina (50 miligramos, 0.194 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (4 mililitros) en un baño de hielo, se le agregaron DIEA (0.136 mililitros, 0.778 milimoles) y cloruro de acetilo (0.017 mililitros, 0.233 milimoles). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre dicloro-metano (DCM) y agua. La capa de dicloro-metano (DCM) se separó y se lavó con salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. Se procedió al siguiente paso. LCMS (m/z): 299.1/301.1 (MH^+), 0.508 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.81-7.69 (m, 2 H), 7.62-7.45 (m, 2 H), 7.37-7.09 (m, 6 H), 6.5 (dd, J = 8.61, 2.35 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J = 13.50, 2.15 Hz, 1 H), 5.17-5.01 (m, 1 H), 4.55 (d, J = 13.30 Hz, 1 H), 3.94 (d, J = 13.69 Hz, 1 H), 3.83-3.63 (m, 2 H), 2.88 (tt, J = 11.84, 3.62Hz, 1 H), 2.67 (td, J = 12.91, 2.35 Hz, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.96-1.79 (m, 2 H), 1.78-1.50 (m, 2 H).

Síntesis de 3-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-amina

Esquema 26



Paso 1. 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-amina

Un frasco para microondas se cargó con 5-bromo-piridin-2-amina (500 miligramos, 2.89 milimoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.2 gramos, 5.78 milimoles), Na_2CO_3 acuoso (2 M, 5.78 mililitros), $PdCl_2(dppf)$ CH_2Cl_2 (0.236 gramos), y DME (15 mililitros), y la mezcla de reacción se purgó con Argón durante 5 minutos, se selló y se calentó en un reactor de microondas a 115°C durante 20 minutos. La capa de DME de la mezcla de reacción se recolectó, se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluido con un gradiente de Metanol/CH_2Cl_2 y se obtuvo la 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-amina como un sólido color café claro (383 miligramos, 76 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 175.2 (MH^+), 0.34 minutos.

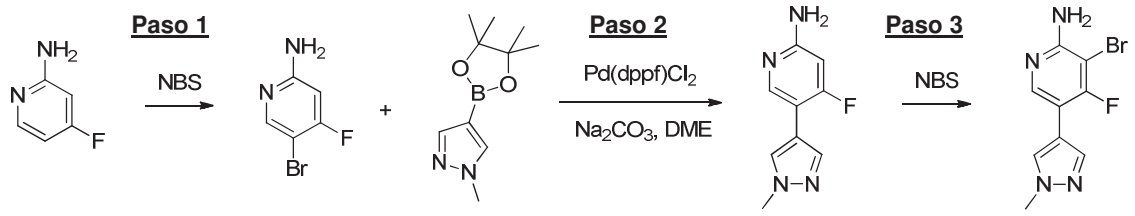
Paso 2. 3-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-amina

A una solución de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-amina (380 miligramos, 2.18 milimoles) en acetonitrilo (30 mililitros) a 0°C, se le agregó NBS (388 miligramos, 2.18 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, entonces a temperatura ambiente durante 40 minutos adicionales. La mezcla de reacción se concentró

entonces, se volvió a disolver en metanol (MeOH), a esto se le agregó LiOH sólido (80 miligramos), se sonicó y se concentró, el residuo se trituró con agua (5 mililitros, 2 veces), y los sobrenadantes se desecharon. El residuo se secó bajo un alto vacío, entonces se trituró con EtOAc (8 mililitros, 2 veces), y los sobrenadantes se recolectaron, se combinaron, y se concentraron, y se obtuvo un residuo color café claro como la 3-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-amina cruda. LCMS (m/z): 253.0/255.0 (MH^+), 0.38 minutos.

Síntesis de (S)-4-(2-amino-4-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Esquema 27



Paso 1. 5-bromo-4-fluoro-piridin-2-amina

A una solución de 4-fluoro-piridin-2-amina (400 miligramos, 3.57 milimoles) en acetonitrilo (35. 7 mililitros), se le agregó NBS (648 miligramos, 3.64 milimoles) en tres porciones a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. La LCMS mostró la reacción completa. Después de apagarse con $Na_2S_2O_3$ saturado y $NaHCO_3$, se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc 3 veces. Se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera. Se secó y se concentró. El material crudo se trituró con éter

y se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 192.9 (MH^+), 0.32 minutos.

Paso 2. 4-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-amina

A la mezcla de reacción de 5-bromo-4-fluoro-piridin-2-amina (369 miligramos, 1.932 milimoles), se le agregaron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (603 miligramos, 2.90 milimoles), $PdCl_2$(dppf)DCM (141 miligramos, 0.193 milimoles), y DME (9.660 microlitros), Na_2CO_3 2M (3.220 mililitros). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (120°C, 12 minutos). A la mezcla de reacción, se le agregó sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc (que contenía el 10 por ciento de MeOH/heptano, para proporcionar 280 miligramos del producto deseado in 75 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 193.1 (MH^+), 0.35 minutos.

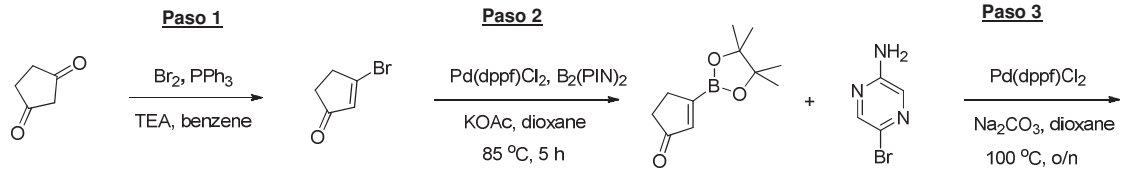
Paso 3. 3-bromo-4-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-amina

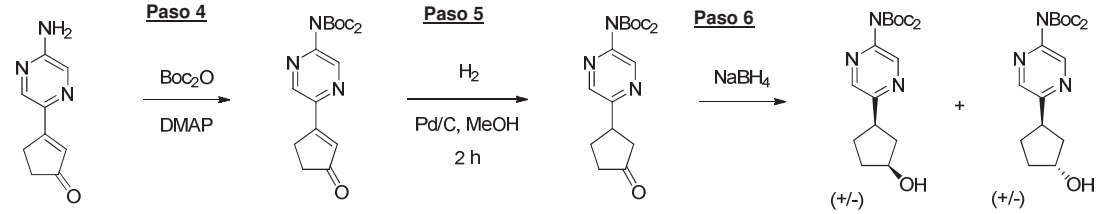
A una solución de 4-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-amina (150 miligramos, 0.780 milimoles) en acetonitrilo (7.805 mililitros), se le agregó NBS (142 miligramos, 0.796 milimoles) en tres porciones a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. La LCMS mostró la reacción completa. Después de apagarse con Na_2SO_3 saturado y $NaHCO_3$, se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc 3 veces. El sólido se filtró.

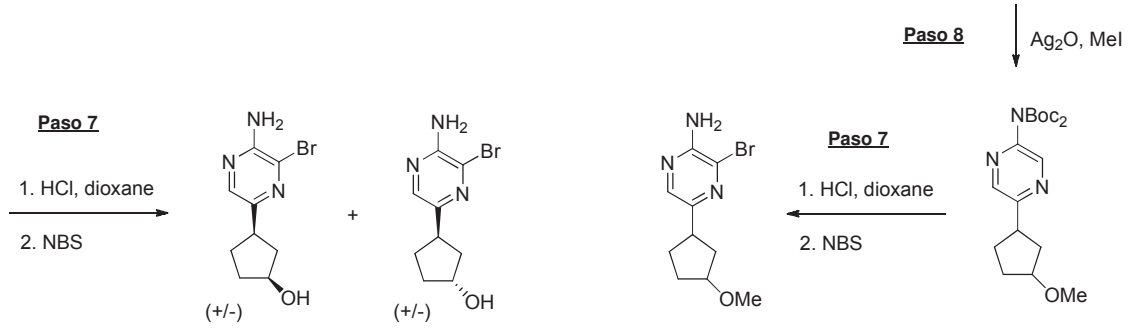
El sólido no era el producto deseado. Las capas de EtOAc se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera. Se secaron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc (que contenía el 10 por ciento de MeOH/heptano, para proporcionar 30 miligramos del producto deseado. LCMS (m/z): 273.1 (MH^+), 0.46 minutos.

Síntesis de (+/-)(1S,3R)-3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-ciclopentanol, (+/-)(1R,3R)-3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-ciclopentanol, y (+/-)-3-bromo-5-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-pirazin-2-amina

Esquema 28







Paso 1. 3-bromo-ciclopent-2-enona

A una solución de PPh_3 (44.1 gramos, 168 milimoles) en benceno (510 mililitros), se le agregó por goteo Br_2 (8.67 mililitros, 168 milimoles), a 0°C, la solución se convirtió en una suspensión amarilla, entonces se agregó lentamente trietil-amina (23.44 mililitros, 168 milimoles). A la mezcla se le agregó ciclopentano-1,3-diona (15 gramos, 153 milimoles) en benceno (100 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó éter (200 mililitros), y la mezcla de reacción entonces se filtró. El filtrado se concentró, el residuo se trató con Et_2O, el sólido se filtró, y se repitió una vez más. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso. LCMS (m/z): 160.9 (MH^+), 0.35 minutos.

Paso 2. 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-ciclopent-2-enona

A una solución de 3-bromo-ciclopent-2-enona (13 gramos, 81 milimoles) en dioxano (161 mililitros), se le agregaron $B_2(PIN)_2$ (41.0 gramos, 161 milimoles), y $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (2.95 gramos, 4.04 milimoles). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos mediante burbujeo de N_2. Entonces se agregó KOAc (23.77 gramos,

242 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de vidrio fritado, y se enjuagó con dioxano (160 mililitros), el filtrado se concentró al vacío, proporcionando la 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-ciclopent-2-enona cruda, la cual se utilizó para el siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 126.9 (MH^+), 0.17 minutos.

Paso 3. 3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclopent-2-enona

A la 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-ciclopent-2-enona (2.99 gramos, 14.37 milimoles) (el filtrado a partir del último paso), se le agregaron 2-amino-5 bromo-pirazina (2.5 gramos, 14.37 milimoles), $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (1.173 gramos, 1.437 milimoles), Na_2CO_3 (7.61 gramos, 71.8 milimoles), y agua (17.96 mililitros), la mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 100°C durante la noche, y se filtró a través de Celite. La mezcla de reacción se extrajo entonces con EtOAc. Entonces la fase orgánica se lavó con HCl 3N (20 mililitros, 2 veces), y con agua (50 mililitros, 1 vez), la fase acuosa entonces se neutralizó con NaOH hasta un pH = 8, la mezcla de reacción se extrajo entonces con $CHCl_3$/IPA (7:3) 3 veces, la fase orgánica se secó y se concentró, y se utilizó como tal. LCMS (m/z): 176.1 (MH^+), 0.32 minutos.

Paso 4. N,N-(5-(3-oxo-ciclopent-1-en-1-il)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo

A una solución de 3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclopent-2-enona (500 miligramos, 2.85 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (9.5

mililitros), se le agregaron Boc_2O (1988 microlitros, 8.56 milimoles), y DMAP (523 miligramos, 4.28 milimoles), la mezcla de reacción fue una solución oscura; la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 40 por ciento de EtOAc/heptano), para dar el N,N-(5-(3-oxo-ciclopent-1-en-1-il)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo en un 47 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 376.2 (MH^+) 0.96 minutos. ^1H RMN (400 MHz $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.72 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 3.15 (td, J = 2.3, 4.7 Hz, 2 H), 2.64 (td, J = 2.4,5.0 Hz, 2 H), 1.45 -1.37 (m, 18H).

Paso 5. (+/-)-N,N-(5-(3-oxo-ciclopentil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo

El N,N-(5-(3-oxo-ciclopent-1-en-1-il)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo (600 miligramos, 1.598 milimoles) en metanol (MeOH) se purgó con N_2 durante 10 minutos, se agregó Pd/C (170 miligramos, 0.160 milimoles), la mezcla de reacción se purgó con N_2 durante otros 5 minutos, la mezcla de reacción entonces se cargó con un globo de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró, el material crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 378.1 (MH^+), 0.83 minutos.

Paso 6. (+/-)-N,N-(5-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo y (+/-)-N,N-(5-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclo-pentil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo

El (+/-)-N,N-(5-(3-oxo-ciclopentil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo (600 miligramos, 1.590 milimoles) se disolvió en metanol (MeOH) (5299 microlitros), entonces se agregó $NaBH_4$ (90 miligramos, 2.385 milimoles), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó NH_4Cl saturado, la mezcla de reacción se concentró entonces para remover el metanol. Se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para dar el (+/-)-N,N-(5-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo (24.9 por ciento). LCMS (m/z): 280.1 (MH^+), 0.86 minutos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.50 - 8.43 (m, 1 H), 8.43 - 8.33 (m, 1 H), 4.40 (br. s., 1 H), 3.58 - 3.45 (m, 1 H), 2.36 -2.17 (m, 2 H), 2.02 -1.75 (m, 5 H), 1.50 -1.39 (m, 18 H). (+/-)-N,N-(5-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo (4 por ciento), LCMS (m/z): 380.1 (MH^+), 0.85 minutos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.43 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.36 - 8.32 (m, 1 H), 4.59 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 3.69 - 3.57 (m, 1 H), 2.37 -2.13 (m, 2 H), 2.13 -2.01 (m, 2 H), 1.93 -1.68 (m, 2 H), 1.49 -1.39 (m, 18 H).

Paso 7. (+/-)(1S,3R)-3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-ciclo-pentanol

Al N,N-(5-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo (35 miligramos, 0.092 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (461 microlitros), se le agregó HCl (922 microlitros, 3.69

milimoles), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se concentró hasta la sequedad, proporcionando la sal de HCl. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 180.1 (MH^+), 0.22 minutos. El (+/-)(1S,3R)-3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclopentanol (15 miligramos, 0.084 milimoles) se disolvió en acetonitrilo (2 mililitros), entonces se agregó NBS (16.39 miligramos, 0.092 milimoles), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó agua, la mezcla de reacción se extrajo entonces con EtOAc, la fase orgánica se secó y se concentró, el material crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso. LCMS (m/z): 258.1/260.2 (MH^+), 0.45 minutos. Siguiendo el método anterior, utilizando el (+/-)-N,N-(5-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo, se obtuvo el (+/-)(1R,3R)-3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-ciclopentanol. LCMS (m/z): 258.1/260.1 (MH^+), 0.50 minutos.

Paso 8. N,N-(5-(3-metoxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo

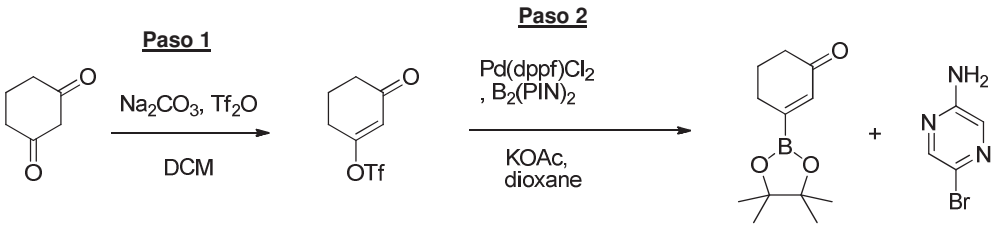
A una solución de una mezcla diaestereomérica de N,N-(5-(3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo (50 miligramos, 0.132 milimoles) en MeI (2.635 mililitros), se le agregó óxido de plata (305 miligramos, 1.318 milimoles), la mezcla de reacción se tapó en un frasco de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron 10 equivalentes de óxido de plata y 2 mililitros de MeI; la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otro día. La mezcla de reacción se filtró a través de

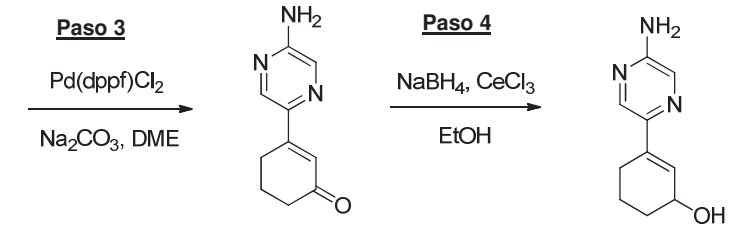
un cojín de Celite, y se lavó con EtOAc y metanol (MeOH). Después de que el filtrado se concentró, el producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 40 por ciento de EtOAc/heptano), proporcionando el N,N-(5-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo (25 miligramos). LCMS (m/z): 394.1 (MH^+), 1.06 minutos.

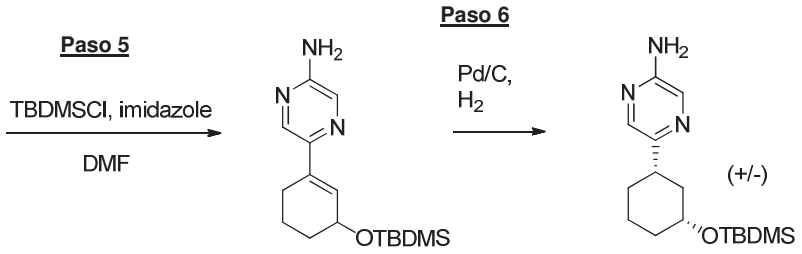
Ejemplo 12

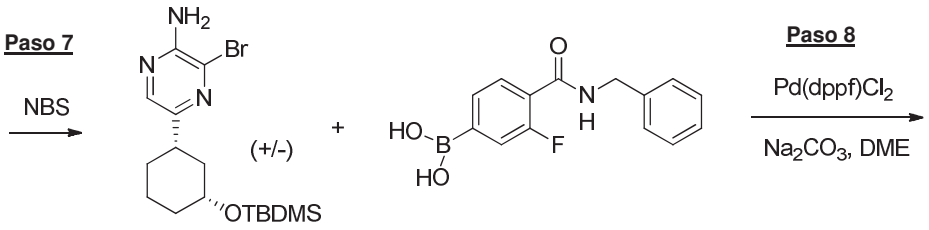
Síntesis de (+/-)-4-(3-amino-6-((1S,3R)-3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

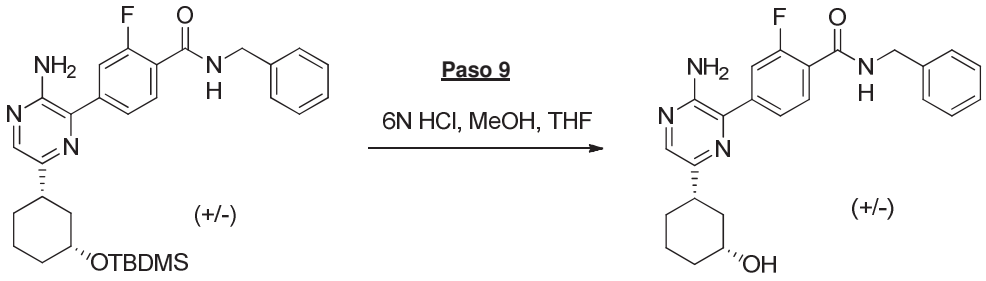
Esquema 29











Paso 1. Trifluoro-metan-sulfonato de 3-oxo-ciclohex-1-en-1-ilo

Se pesó la ciclohexano-1,3-diona (8 gramos, 71.3 milimoles) en un matraz de fondo redondo de 500 mililitros, y se agregó CH_2Cl_2 (160 mililitros), lo cual dio como resultado una pasta acuosa incolora transparente a 0°C bajo N_2. Se agregó carbonato de sodio (8.32

gramos, 78 milimoles), y la suspensión se agitó durante 15 minutos. Se agregó por goteo anhídrido trifluoro-metan-sulfónico (13.26 mililitros, 78 milimoles) disuelto en dicloro-metano (DCM) (16 mililitros), durante 1.2 horas, manteniendo la temperatura interna en menos de 1.9°C para evitar la formación del bis-triflato. La mezcla se dejó agitándose a 0°C durante 45 minutos, entonces se dejó calentar hasta 10°C durante 20 minutos. Se filtró a través de un embudo de vidrio fritado para deshacerse del Na_2CO_3, y se agregó $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. Se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró, y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 9.18 gramos del producto deseado. LCMS (m/z): 245.1 (MH^+), 0.81 minutos.

Paso 2. 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-ciclohex-2-enona

A una mezcla de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (19.09 gramos, 75 milimoles), y acetato de potasio (11.07 gramos, 113 milimoles), se le agregó trifluoro-metan-sulfonato de 3-oxo-ciclohex-1-en-1-ilo (9.18 gramos, 37.6 milimoles) como una solución en dioxano (44.6 mililitros). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 15 minutos, y entonces se agregó $Pd(dppf)Cl_2$-DCM (0.824 gramos, 1.128 milimoles). Toda esta mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La solución se filtró a través de Celite, y todo el solvente se evaporó. Se secó bajo un alto vacío, para proporcionar el producto cuantitativo, el cual se utilizó tal como estaba. LCMS (m/z): 141 (MH^+ para el ácido borónico), 0.43 minutos.

Paso 3. 3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohex-2-enona

En un frasco de vidrio de 500 mililitros vidrio se pesó la 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-ciclohex-2-enona (4.1 gramos, 18.46 milimoles), se agregó 5-bromo-piridin-2-amina (4.15 gramos, 24.00 milimoles) como una solución en dioxano (69.2 mililitros), seguida por Na_2CO_3 saturado (23.08 mililitros), y Pd(dppf)Cl_2-DCM (1.350 gramos, 1.846 milimoles). Toda esta mezcla se desgasificó entonces mediante burbujeo de Ar a través de la misma durante 15 minutos, y se puso a reflujo durante la noche. Se agregaron EtOAc y agua, y se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. Se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc (que contenía el 10 por ciento de MeOH)/ heptano, para proporcionar 2 gramos del producto deseado. LCMS (m/z): 190 (MH^+), 0.42 minutos.

Paso 4. 3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohex-2-enol

A una solución de 3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohex-2-enona (150 miligramos, 0.793 milimoles) en etanol (2643 microlitros), se le agregó cloruro de cerio (III) (293 miligramos, 1.189 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora hasta que se disolvieron todos los materiales. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta 0°C, y se agregó en porciones borohidruro de sodio (45.0 miligramos, 1.189 milimoles). La

mezcla de reacción se agitó después del calentamiento hasta la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se agregaron 2 mililitros de agua lentamente hasta que se mostraron claramente las burbujas y entonces desaparecieron, Se continuó la agitación durante 30 minutos. Entonces, se agregó sulfato de sodio, y se agitó durante 30 minutos. Se filtró y se secó bajo un alto vacío, para proporcionar 149 miligramos del producto deseado. LCMS (m/z): 192.1 (MH^+), 0.46 minutos.

Paso 5. 5-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohex-1-en-1-il)-pirazin-2-amina

A una solución de 3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohex-2-enol (149 miligramos, 0.779 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5.5 mililitros) a 0°C, se le agregaron terbutil-cloro-dimetil-silano (294 miligramos, 1.95 milimoles)), y 1H-imidazol (212 miligramos, 3.12 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de apagarse con $NaHCO_3$ saturado, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/heptano, para proporcionar 238 miligramos del producto crudo, el cual se utilizó tal como estaba. LCMS (m/z): 306.9 (MH^+), 1.04 minutos.

Paso 6. 5-((1R,3S)-3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-amina

Una mezcla de 5-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohex-1-en-1-il)-pirazin-2-amina (238 miligramos, 0.779 milimoles), y Pd/C (al 10 por ciento) (50 miligramos, 0.779 milimoles) en metanol (MeOH) (7.79 mililitros) se agitó bajo una atmósfera de H_2 durante 3 horas. La LCMS indicó una conversión de aproximadamente el 60 por ciento. Se agregó más Pd/C (20 miligramos), y se agitó durante aproximadamente otras 4 horas. La LCMS indicó que todavía quedaba una poca cantidad del material de partida. Se agregó más Pd/C (20 miligramos), y se agitó durante la noche. El catalizador se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/heptano, para proporcionar 110 miligramos del compuesto del racemato *cis* deseado. LCMS (m/z): 308.4 (MH^+), 1.01 minutos.

Paso 7. 3-bromo-5-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-amina

A una solución de 5-((1R,3S)-3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-amina (110 miligramos, 0.358 milimoles) en acetonitrilo (5.50 mililitros), se le agregó NBS (66.9 miligramos, 0.376 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. Después de apagarse con tiosulfato de sodio sat. y $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar 138 miligramos del compuesto de racemato *cis* deseado, el cual se utilizó tal como estaba. LCMS (m/z): 388 (MH^+), 0.72 minutos.

Paso 8. 4-(3-amino-6-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

A la 3-bromo-5-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-amina (68 miligramos, 0.176 milimoles) en un frasco para microondas de 2 mililitros, se le agregaron ácido (4-(bencil-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-borónico (72.1 miligramos, 0.264 milimoles), $PdCl_2$(dppf)-DCM (12.88 miligramos, 0.018 milimoles), DME (1.32 mililitros), y una solución de Na_2CO_3 2M (0.44 mililitros). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (12 minutos, 120°C). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua tres veces, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc (que contenía el 10 por ciento de MeOH/heptano), para proporcionar 60 miligramos del compuesto de racemato *cis* crudo, el cual se llevó a la siguiente reacción sin mayor purificación. LCMS (m/z): 535.4 (MH^+), 1.31 minutos.

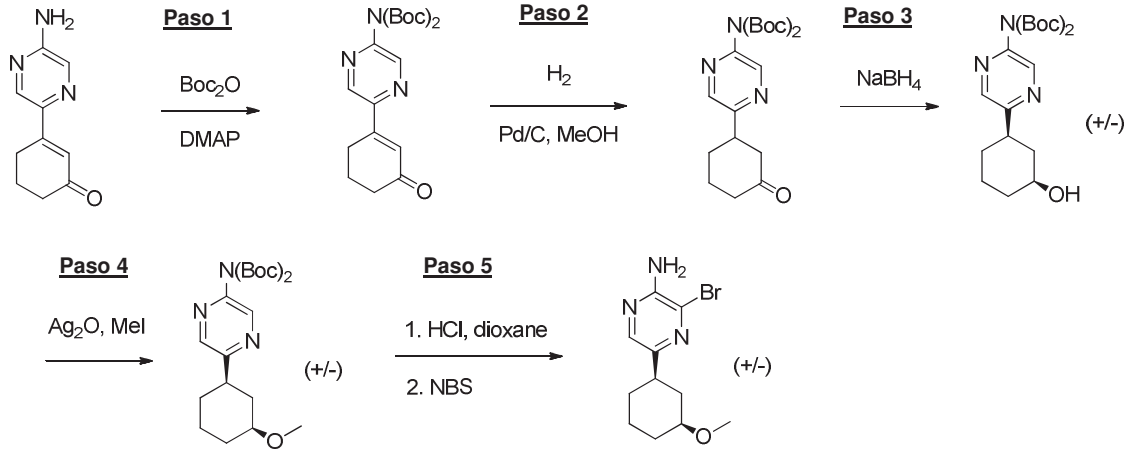
Paso 9. 4-(3-amino-6-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

Una mezcla de 4-(3-amino-6-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida (61 miligramos, 0.114 milimoles) en HCl 6 N (0.29 mililitros),THF (0. 57 mililitros), y metanol (MeOH) (0.285 mililitros), se agitó durante 2 horas. Se agregó bicarbonato de sodio sólido para neutralizar la mezcla de reacción. El solvente se evaporó, y se disolvió el 25 por ciento del residuo en

sulfóxido de dimetilo (DMSO), y se purificó con auto-preparación para proporcionar 15 miligramos del compuesto de racemato *cis* deseado como una sal de ácido trifluoro-acético. LCMS (m/z): 421.3 (MH^+), 0.74 minutos. ^1H RMN (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 7.82 - 7.69 (m, 2 H) 7. 62 - 7. 45 (m, 2 H) 7.37 - 7.12 (m, 5 H) 4.52 (s, 2 H) 3.66 -3.52 (m, 1 H) 2.75 -2.60 (m, 1 H) 2.11 -2.01 (m, 1 H) 1.97 -1.70 (m, 3 H) 1.52 -1.29 (m, 3 H) 1.24 -1.08 (m, 1 H).

Síntesis de (+/-)-3-bromo-5-((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-amina

Esquema 30



Paso 1. (+/-)-N,N-di-Boc-3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohex-2-enona

A la 3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohex-2-enona (1.3 gramos, 6.87 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (34.0 mililitros), se le agregaron dicarbonato de diterbutilo (4.50 gramos, 20.61 milimoles), y N,N-dimetil-piridin-4-amina (0.084 gramos, 0.69 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) y luego se lavó con una solución

saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica separada entonces se secó con sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 50 por ciento de acetato de etilo en heptano), proporcionando 1.3 gramos de la (+/-)-N,N-di-Boc-3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohex-2-enona. LCMS (m/z): 390.3 (MH^+), 1.02 minutos.

Paso 2. (+/-)-N,N-di-Boc-3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohexanona

Una mezcla de (+/-)-N,N-di-Boc-3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohex-2-enona (1.3 gramos, 3.34 milimoles), y Pd/C (al 10 por ciento) (400 miligramos, 10.57 milimoles) en metanol (MeOH) (33.4 mililitros) se agitó bajo una atmósfera de H_2 durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó bien con metanol (MeOH) y EtOAc. El filtrado se evaporó proporcionando la (+/-)-N,N-di-Boc-3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohexanona, la cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 392.9 (MH^+), 0.97 minutos.

Paso 3. (+/-)-N,N-di-Boc-(1S,3R)-3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohexanol

La (+/-)-N,N-di-Boc-3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohexanona (600 miligramos, 1.533 milimoles) se disolvió en EtOH (17.2 mililitros), y entonces se agregó $NaBH_4$ (87 miligramos, 2.299 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agregar agua para apagar la reacción, la mezcla de reacción se concentró para remover el metanol (MeOH), y se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con una solución de

$NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró, proporcionando el (+/-)-N,N-di-Boc-(1S,3R)-3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohexanol crudo (que contenía el 5 por ciento del isómero *trans*), el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 394.2 (MH^+), 0.89 minutos.

Paso 4. (+/-)-N,N-di-Boc-5-((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-amina

Una mezcla de (+/-)-N,N-di-Boc-(1S,3R)-3-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohexanol (350 miligramos, 0.89 milimoles), óxido de plata (2.06 gramos, 8.9 milimoles), acetonitrilo (2. 224 mililitros), y yoduro de metilo (55.6 microlitros, 0.890 milimoles), se agitó durante la noche. Después de agregar EtOAc, la mezcla de reacción se filtró. Después de que se evaporó el material volátil, el producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 100 por ciento de EtOAc en heptano), proporcionando 184 miligramos de la (+/-)-N,N-di-Boc-5-((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-amina (184 miligramos, 0.452 milimoles). LCMS (m/z): 408.3 (MH^+), 1.10 minutos.

Paso 5. (+/-)-3-bromo-5-((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-amina

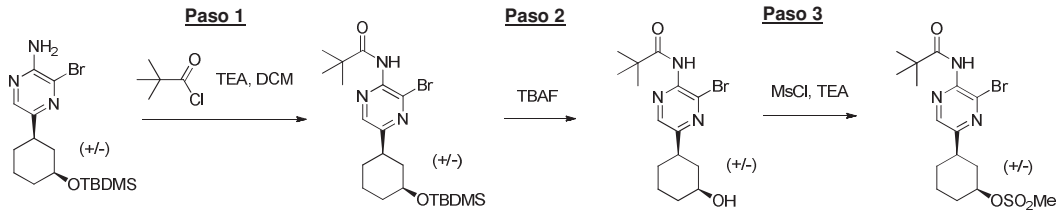
A la (+/-)-N,N-di-Boc-5-((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-amina (184 miligramos, 0.452 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (4.515 mililitros), se le agregó HCl (4M en dioxano) (4.515 mililitros, 18.06 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se removió el material volátil al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se

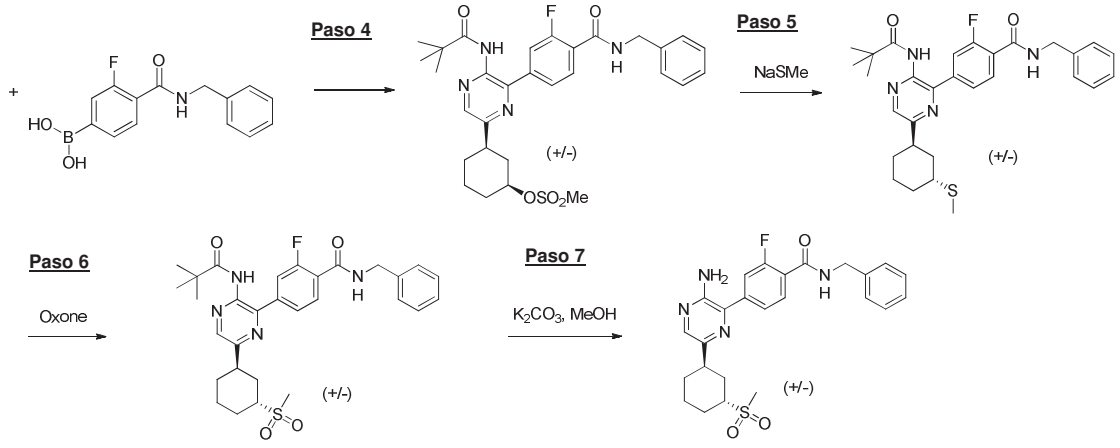
lavó con una solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró, proporcionando la (+/-)-5-((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-amina en un rendimiento cuantitativo. LCMS (m/z): 208 (MH^+), 0.43 minutos. A una solución de (+/-)-5-((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-amina (54 miligramos, 0.261 milimoles) en acetonitrilo (4. 008 microlitros), se le agregó NBS (48.7 miligramos, 0.274 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. Después de apagarse con $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró, para proporcionar 75 miligramos de la (+/-)-3-bromo-5-((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-amina en un rendimiento cuantitativo. LCMS (m/z): 286 (MH^+), 0.73 minutos.

Ejemplo 13

Síntesis de (+/-)-4-(3-amino-6-(3-(metil-sulfonil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

Esquema 31





Paso 1. (+/-)-N-(3-bromo-5-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-pivalamida

Se agregó por goteo cloruro de pivaloílo (71.5 microlitros, 0.569 milimoles) a una mezcla agitada y enfriada (0°C) de (+/-)-3-bromo-5-((1R,3S)-3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-amina (110 miligramos, 0.285 milimoles), y trietil-amina (159 microlitros, 1.139 milimoles) en CH_2Cl_2 (949 microlitros). La mezcla roja se agitó a 0°C durante 1 hora, entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron EtOAc y $NaHCO_3$ saturado, y se agitaron bien. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo bien con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/ heptano, para dar la (+/-)-N-(3-bromo-5-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-pivalamida 97 miligramos en un 72.4 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 472.3

(MH^+), 1.19 minutos.

Paso 2. (+/-)-N-(3-bromo-5-((1R,3S)-3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-pivalamida

Una mezcla de (+/-)-N-(3-bromo-5-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-pivalamida (97 miligramos, 0.206 mili-moles) en HCl 6 N (687 microlitros), tetrahidrofurano (THF) (687 microlitros), y metanol (MeOH) (687 microlitros), se agitó durante 2 horas. La LCMS indicó que la reacción estaba completa. Se agregó bicarbonato de sodio sólido para neutralizar el HCl. Se disolvió en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar 72 miligramos de la (+/-)-N-(3-bromo-5-((1R,3S)-3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-pivalamida cruda en un 98 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 358.6 (MH^+), 0.70 minutos.

Paso 3. Ciclohexil-metan-sulfonato de (+/-)(1S,3R)-3-(6-bromo-5-pivalamido-pirazin-2-ilo)

A una mezcla de (+/-)-N-(3-bromo-5-((1R,3S)-3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-pivalamida (72 miligramos, 0.202 milimoles) en CH_2Cl_2 (2021 microlitros) a 0°C, se le agregaron trietil-amina (56.3 microlitros, 0.404 milimoles) y cloruro de metan-sulfonilo (18.90 microlitros, 0.243 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó más trietil-amina (56.3 microlitros, 0.404 milimoles), y cloruro de metan-sulfonilo (18.90 microlitros, 0.243 milimoles), y se agitó durante 6 horas. La reacción se procesó mediante la adición de agua. La fase orgánica se lavó con

salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/heptano, para proporcionar 54 miligramos del ciclohexil-metan-sulfonato de (+/-)(1S,3R)-3-(6-bromo-5-pivalamido-pirazin-2-ilo) en un 61.5 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 436.1 (MH^+), 0.75 minutos.

Paso 4. Ciclohexil-metan-sulfonato de (+/-)(1S,3R)-3-(6-(4-(bencil-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-5-pivalamido-pirazin-2-ilo)

Al racemato *cis* de ciclohexil-metan-sulfonato de (+/-)-3-(6-bromo-5-pivalamido-pirazin-2-ilo) (54 miligramos, 0.124 milimoles) en un frasco para microondas de 2.0 mililitros, se le agregaron ácido (4-(bencil-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-borónico (50.9 miligramos, 0.186 milimoles), $PdCl_2$(dppf) (9.10 miligramos, 0.012 milimoles), DME (1166 microlitros), y una solución de Na_2CO_3 2M (389 microlitros). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (12 minutos, 80°C). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua tres veces, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc (que contenía el 10 por ciento de MeOH), para proporcionar 73 miligramos del ciclohexil-metan-sulfonato de (+/-)(1S,3R)-3-(6-(4-(bencil-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-5-pivalamido-pirazin-2-ilo), el cual se llevó a la siguiente reacción sin mayor purificación. LCMS (m/z): 583.4 (MH^+), 0.87 minutos.

Paso 5. (+/-)-N-bencil-2-fluoro-4-(6-((1R,3R)-3-(tiometil)-ciclo-

hexil)-3-pivalamido-pirazin-2-il)-benzamida

Una mezcla de ciclohexil-metan-sulfonato de (+/-)(1S,3R)-3-(6-(4-(bencil-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-5-pivalamido-pirazin-2-ilo) (25 miligramos, 0.043 milimoles), y metan-tiolato de sodio (24.09 miligramos, 0.344 milimoles) en metanol (MeOH) (430 microlitros) se calentó a 80°C durante 2 horas. El solvente se removió, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con EtOAc (que contenía el 10 por ciento de MeOH)/heptano), para proporcionar 25 miligramos de la (+/-)-N-bencil-2-fluoro-4-(6-((1R,3R)-3-(tiometil)-ciclohexil)-3-pivalamido-pirazin-2-il)-benzamida cruda, la cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 535.3 (MH^+), 1.09 minutos.

Paso 6. (+/-)-N-bencil-2-fluoro-4-(6-((1R,3R)-3-(metil-sulfonil)-ciclohexil)-3-pivalamido-pirazin-2-il)-benzamida

Al racemato *trans* de la (+/-)-N-bencil-2-fluoro-4-(6-((1R,3R)-3-(tiometil)-ciclohexil)-3-pivalamido-pirazin-2-il)-benzamida (35 miligramos, 0.065 milimoles) en metanol (MeOH) (327 microlitros) a 0°C, se le agregó oxona (52.3 miligramos, 0.085 milimoles) en agua (327 microlitros). La mezcla de reacción se agitó a 0°C y a temperatura ambiente posteriormente durante 3 horas. La mezcla de reacción se apagó con 2 equivalentes de tiosulfato de sodio (20.70 miligramos, 0.131 milimoles) en 2 mililitros de agua a 0°C. Se agitó durante 30 minutos, y entonces se basificó mediante la adición de NaOH 6N a 0°C. Se diluyó con EtOAc, y se secó sobre sulfato de sodio tres veces. Entonces se filtró y se concentró, para proporcionar 25

miligramos de la (+/-)-N-bencil-2-fluoro-4-(6-((1R,3R)-3-(metil-sulfonil)-ciclohexil)-3-pivalamido-pirazin-2-il)-benzamida en un 67.4 por ciento de rendimiento, la cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 567.4 (MH^+), 0.90 minutos.

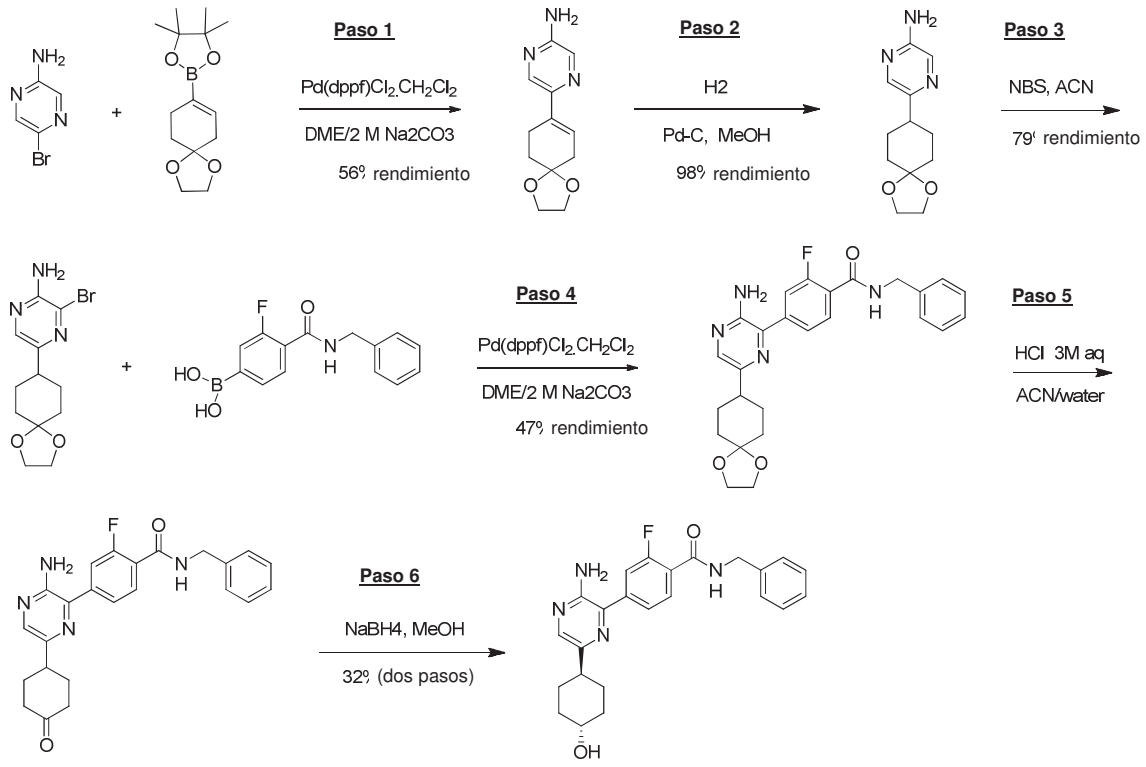
Paso 7. (+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-(metil-sulfonil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

A la (+/-)-N-bencil-2-fluoro-4-(6-((1R,3R)-3-(metil-sulfonil)-ciclohexil)-3-pivalamido-pirazin-2-il)-benzamida (25 miligramos, 0.044 milimoles) en metanol (MeOH) (221 microlitros), se le agregó carbonato de potasio (61.0 miligramos, 0.441 milimoles). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. Se purificó con auto-preparación para proporcionar 5.4 miligramos de la (+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-(metil-sulfonil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida en un 20.11 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 483.1 (MH^+), 0.78 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 8.00 – 7.81 (m, 2 H) 7.76 - 7.56 (m, 2 H) 7.43 - 7.16 (m, 5 H) 4.65 - 4.55 (m, 2 H) 3.61 - 3.51 (m, 1 H), 3.46 - 3.36 (m, 2 H) 2.87 -2.97 (m, 3 H) 2.61 -2.48 (m, 1 H) 2.19 – 1.95 (m, 3 H) 1.92 -1.78 (m, 3 H).

Ejemplo 14

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

Esquema 32



Paso 1. 5-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-dec-7-en-8-il)-pirazin-2-amina

A la 5-bromo-pirazin-2-amina (225 miligramos, 1.293 milimoles), se le agregó 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (482 miligramos, 1.810 milimoles), un aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (84 miligramos, 0.103 milimoles), DME (3.5 mililitros), y entonces finalmente carbonato de sodio 2M (1.616 mililitros, 3.23 milimoles). La reacción se pasó por microondas a 120°C durante 15 minutos. A la reacción se le agregaron 80 mililitros de dicloro-metano (DCM), se lavó con agua (1 vez), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta obtener un residuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una columna de12 gramos (carga sólida) eluyendo con el 10

al 90 por ciento de acetato de etilo y heptano. Las fracciones deseadas se concentraron hasta obtener una masa constante, para dar 173 miligramos del producto deseado como la base libre que se utilizó como tal (56 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 234.2 (MH^+), 0.43 minutos; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.27 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 2.52 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.33 (br. s., 2H), 1.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H).

Paso 2. 5-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il)-pirazin-2-amina

A la 5-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-dec-7-en-8-il)-pirazin-2-amina (645 miligramos, 2.77 milimoles) en un matraz de fondo redondo que se inundó con argón, se le agregó Pd-C al 10 por ciento (Deggussa) (294 miligramos, 0.277 milimoles). Entonces bajo argón, con jeringa, se agregó metanol (MeOH) (10 mililitros), y entonces finalmente se agregó un globo de hidrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con hidrógeno (6 veces). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante un total de 16 horas, bajo un globo de hidrógeno, seguido por LCMS. La reacción se inundó con argón, y se agregaron 25 mililitros de dicloro-metano (DCM). La mezcla cruda se filtró a través de un tapón de Celite, y se concentró hasta obtener una masa constante, para dar 635 miligramos del producto deseado como la base libre, la cual se utilizó como tal (98 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 236.2 (MH^+), 0.41 minutos; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.52-2.60 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 6H), 1.49-1.61 (m, 2H).

Paso 3. 3-bromo-5-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il)-pirazin-2-amina

A la 5-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il)-pirazin-2-amina (620 miligramos, 2.64 milimoles), se le agregó acetonitrilo (20 mililitros), y entonces se agregó NBS (469 miligramos, 2.64 milimoles) en porciones durante 2 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se apagó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se agregaron 250 mililitros de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua (2 veces), una solución de sal saturada, entonces se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta obtener un residuo, para dar 650 miligramos del producto deseado, el cual se utilizó como tal (79 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 314.1/316.1 (MH^+), 0.61 minutos.

Paso 4. 4-(3-amino-6-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

A la 3-bromo-5-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il)-pirazin-2-amina (630 miligramos, 2.005 milimoles), se le agregaron ácido (4-(bencil-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-borónico (767 miligramos, 2.81 mili-moles), un aducto de $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (164 miligramos, 0.201 milimoles), DME (9 mililitros), y entonces finalmente carbonato de sodio 2M (3.01 mililitros, 6.02 milimoles). La reacción se pasó por microondas a 115°C durante 12 minutos. A la reacción se le agregaron 400 mililitros de acetato de etilo, se lavó con agua (2 veces), se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta obtener un residuo. El producto

crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una columna de 40 gramos, eluyendo con el 20 al 100 por ciento de acetato de etilo y heptano. Las fracciones deseadas se concentraron hasta obtener una masa constante, para dar 432 miligramos del producto deseado como la base libre, la cual se utilizó como tal (47 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 463.2 (MH^+), 0.82 minutos; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.94 - 8.81 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 2H), 7.33 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.27 -7.18 (m, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.70 -2.61 (m, 1H), 1.84 -1.67 (m, 6H), 1.65 -1.48 (m, 2H).

Paso 5. 4-(3-amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

A la 4-(3-amino-6-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida (170 miligramos, 0.368 milimoles), se le agregaron acetonitrilo (3 mililitros), agua (2 mililitros), y entonces una solución acuosa de HCl 3M (0.613 mililitros, 1.838 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido por LCMS. A la reacción se le agregaron 200 mililitros de acetato de etilo, se basificó con un exceso de NaOH 1M. La capa acuosa se extrajo, y la capa orgánica se lavó con agua (3 veces), se filtró, y se concentró hasta obtener un residuo, para dar el producto deseado como la base libre. Rendimiento cuantitativo asumido (0.368 milimoles). LCMS (m/z): 419.3 (MH^+), 0.75 minutos.

Paso 6. 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

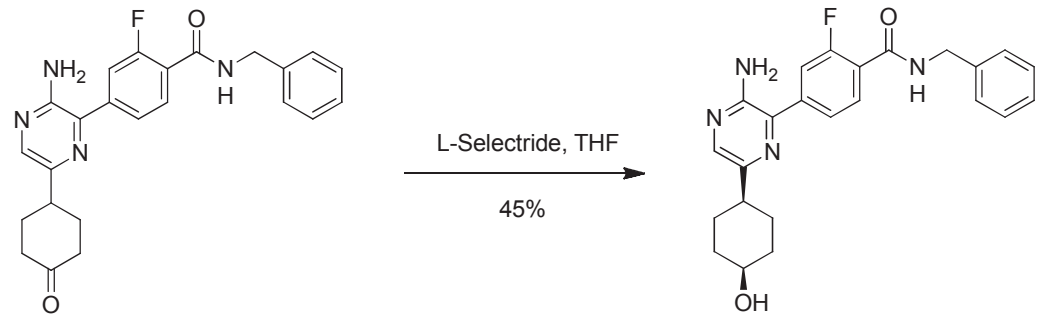
A la 4-(3-amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida (77 miligramos, 0.184 milimoles), se le agregó metanol (MeOH) (3 mililitros), y se enfrió a 0°C. Entonces se agregó borohidruro de sodio (6.96 miligramos, 0.184 milimoles). La reacción se agitó durante 20 minutos mientras que se le permitió calentarse a temperatura ambiente, seguido por LCMS. La LCMS cruda mostró aproximadamente 9:1 de isómeros (*trans**cis*) como se esperaba. La reacción se apagó con un exceso de cloruro de sodio saturado, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se agregaron 150 mililitros de acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua (2 veces), una solución de sal saturada, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta obtener un residuo, para dar 73 miligramos del producto crudo. La mitad (36.5 miligramos) del producto crudo se disolvió en 2.0 mililitros de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se filtró, se purificó mediante HPLC de preparación, y se liofilizó para dar 16.3 miligramos del producto deseado de 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA), en un 32 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 421.3 (MH^+), 0.69 minutos; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (br. s., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.45-7.61 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 1H), 4.43 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.66-1.91 (m, 3H), 1.38-1.57 (m, 2H), 1.11-1.31 (m, 2H).

Ejemplo 15

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-

bencil-2-fluoro-benzamida

Esquema 33



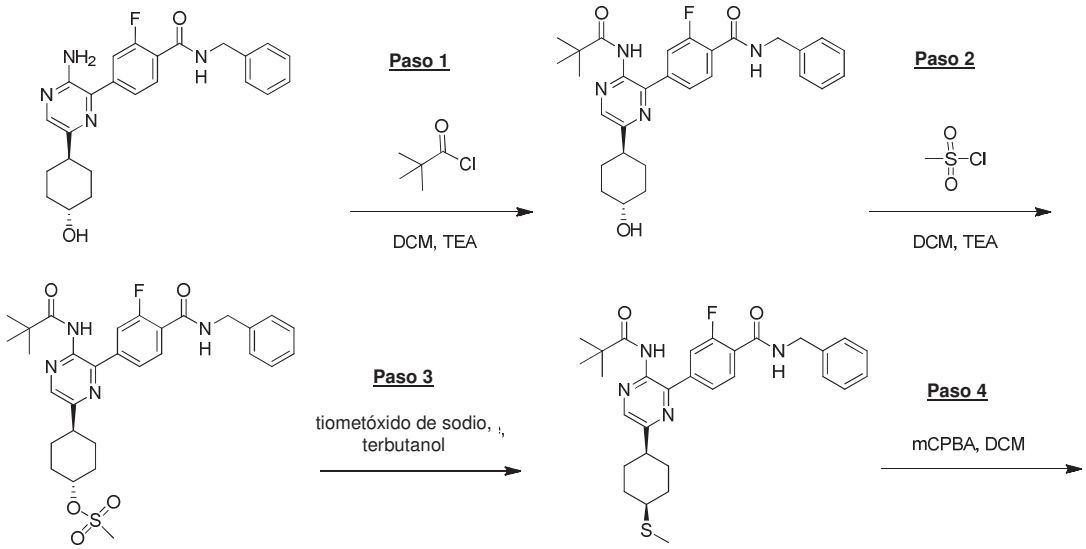
A la 4-(3-amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida (77 miligramos, 0.184 milimoles), se le agregó tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), y se enfrió a 0°C. Entonces se agregó L-Selectride 1M en tetrahidrofurano (THF) (0.460 mililitros, 0.460 milimoles). La reacción se agitó durante 20 minutos mientras que se permitía el calentamiento a temperatura ambiente, seguido por LCMS. La LCMS cruda mostró aproximadamente más de 9:1 de isómeros (*cis/trans*) como se esperaba. La reacción se basificó con un exceso de NaOH 5M y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se agregaron 150 mililitros de acetato de etilo, y se lavó con agua (3 veces), una solución de sal saturada, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta obtener un residuo, para dar 75 miligramos del producto, el cual se utilizó como tal. La mitad (36.5 miligramos) del producto crudo se disolvió en 2.0 mililitros de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se filtró, se purificó mediante HPLC de preparación, y se liofilizó, para dar 23 miligramos del producto deseado de 4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-

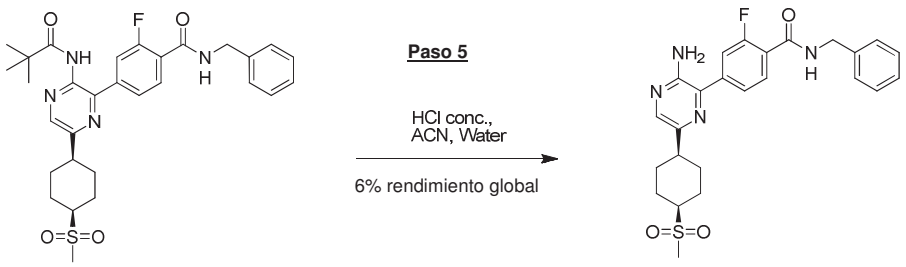
bencil-2-fluoro-benzamida como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA), en un 45 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 421.3 (MH^+), 0.72 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.87 (br. s., 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.45 (m, 2H), 7.33 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.30 (br. s., 1H), 3.84 (br. s., 1H), 2.01 -1.84(m, 2H), 1.75 -1.64 (m, 2H), 1.60 -1.43 (m, 4H).

Ejemplo 16

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-(metil-sulfonil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

Esquema 34





Paso 1. N-bencil-2-fluoro-4-(6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-3-pivalamido-pirazin-2-il)-benzamida

A la 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida (0.105 gramos, 0.25 milimoles), se le agregaron dicloro-metano (DCM) (2.5 mililitros), trietil-amina (0.105 mililitros, 0.750 milimoles), y entonces cloruro de pivaloílo (0.045 gramos, 0.375 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, seguido por LCMS. A la reacción se le agregaron 150 mililitros de acetato de etilo, se basificó con un exceso de bicarbonato saturado. La capa orgánica se lavó con agua (3 veces), una solución de sal saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta obtener un residuo, para dar el producto como la base libre, la cual se utilizó como tal. Rendimiento cuantitativo asumido (0.25 milimoles). LCMS (m/z): 505.4 (MH^+), 0.82 minutos.

Paso 2. Metan-sulfonato de (1r,4r)-4-(6-(4-(bencil-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-5-pivalamido-pirazin-2-il)-ciclohexilo

A la N-bencil-2-fluoro-4-(6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-3-pivalamido-pirazin-2-il)-benzamida (125 miligramos, 0.248 mili-moles), se le agregaron dicloro-metano (DCM) (2.5 mililitros), trietil-amina

(0.104 mililitros, 0.743 milimoles), y se enfrió a 0°C; entonces se agregó cloruro de metan-sulfonilo (42.6 miligramos, 0.372 milimoles). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas, seguido por LCMS. Entonces se agregaron trietil-amina (0.104 mililitros, 0.743 milimoles), y cloruro de metan-sulfonilo (42.6 miligramos, 0.372 milimoles) adicionales, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas más, para un total de 5 horas. A la reacción se le agregaron 150 mililitros de acetato de etilo, y se basificó con un exceso de bicarbonato saturado. La capa orgánica se lavó con agua (3 veces), una solución de sal saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta obtener un residuo, para dar el producto como la base libre, la cual se utilizó como tal. Rendimiento cuantitativo asumido (0.248 milimoles). LCMS (m/z): 583.3 (MH^+), 0.90 minutos.

Paso 3. N-bencil-2-fluoro-4-(6-((1s,4s)-4-(tiometil)-ciclohexil)-3-pivalamido-pirazin-2-il)-benzamida

Al metan-sulfonato de (1r,4r)-4-(6-(4-(bencil-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-5-pivalamido-pirazin-2-il)-ciclohexilo (130 miligramos, 0.223 milimoles), se le agregaron terbutanol (3.5 mililitros), y tiometóxido de sodio (235 miligramos, 3.35 milimoles). La reacción se calentó a 80°C durante 1 hora, seguido por LCMS. La reacción se dejó enfriar. Entonces se agregaron 75 mililitros de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua (2 veces), una solución de sal saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta obtener un residuo, para dar el producto como la base libre, la

cual se utilizó como tal. Rendimiento cuantitativo asumido (0.223 milimoles). LCMS (m/z): 535.3 (MH^+), 1.06 minutos.

Paso 4. N-bencil-2-fluoro-4-(6-((1s,4s)-4-(metil-sulfonil)-ciclohexil)-3-pivalamido-pirazin-2-il)-benzamida

A la N-bencil-2-fluoro-4-(6-((1s,4s)-4-(tiometil)-ciclohexil)-3-pivalamido-pirazin-2-il)-benzamida (118 miligramos, 0.221 mili-moles), se le agregó dicloro-metano (DCM) (4 mililitros). Entonces, con agitación a temperatura ambiente, se tituló lentamente una solución de mCPBA (118 miligramos, 0.527 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro) hasta que se hizo la reacción, seguida por LCMS. Entonces se agregaron 75 mililitros de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua (2 veces), una solución de sal saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta obtener un residuo. El producto crudo se disolvió en 5 mililitros de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se filtró, y se purificó mediante HPLC de preparación. Las fracciones deseadas se combinaron. El producto como un 100 mililitros de solución en acetonitrilo/agua con ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento, se utilizó tal como estaba en el siguiente paso. Rendimiento cuantitativo asumido (0.221 milimoles). LCMS (m/z): 567.4 (MH^+), 0.85 minutos.

Paso 5. 4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-(metil-sulfonil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

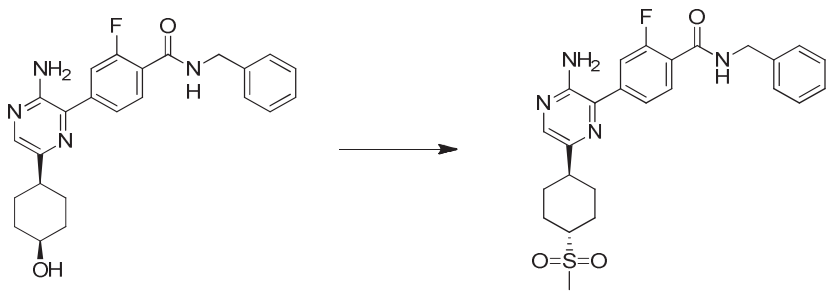
A la N-bencil-2-fluoro-4-(6-((1s,4s)-4-(metil-sulfonil)-ciclohexil)-3-pivalamido-pirazin-2-il)-benzamida (120 miligramos, 0.212 mili-moles), en una solución de agua (60 mililitros) y acetonitrilo (40

mililitros) con ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento, se le agregó HCl concentrado (2 mililitros, 65.8 milimoles). La reacción se agitó a 60°C durante 12 horas, seguido por LCMS. El producto crudo se liofilizó hasta obtener un residuo. El residuo se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO), se purificó mediante HPLC de preparación, y se liofilizó para dar 10.2 miligramos del producto deseado de la 4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-(metil-sulfonil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA), en un 6 por ciento de rendimiento global. LCMS (m/z): 483.2 (MH^+), 0.72 minutos; ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 11.7, 1.2 Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 4H), 7.10-7.20 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.12 (dt, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.16-2.30 (m, 2H), 1.99-2.13 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H).

Ejemplo 17

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-(metil-sulfonil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

Esquema 35



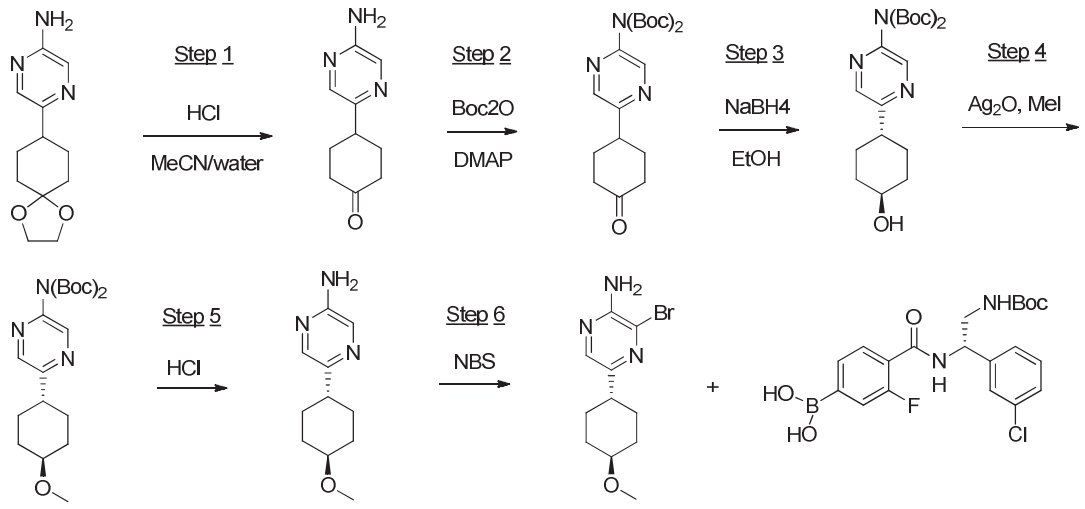
Siguiendo el esquema 35, utilizando la 4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-

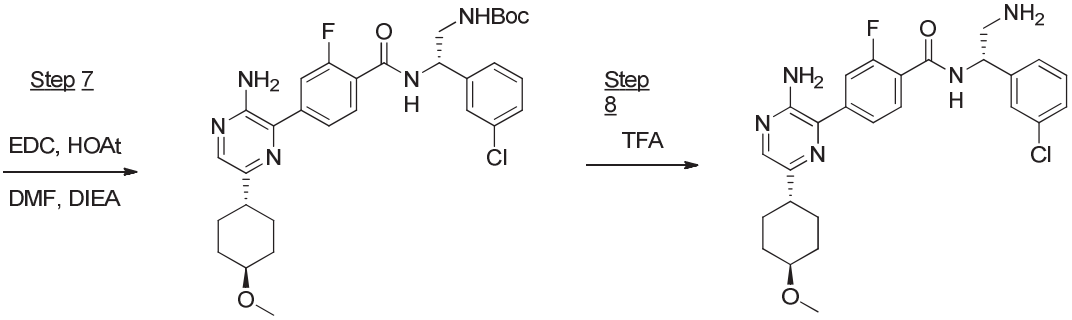
hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida (Ejemplo 15), se obtuvieron 4.5 miligramos del producto deseado de la 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-(metil-sulfonil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) en un 3 por ciento de rendimiento global. LCMS (m/z): 483.2 (MH^+), 0.71 minutos; ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7.80-7.89 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 11.7, 1.6 Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 4H), 7.19-7.30 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.34 (br. s., 2H), 2.11 (br. s., 2H), 1.60-1.82 (m, 4H).

Ejemplo 18

Síntesis de N-((S)-2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida

Esquema 36





Paso 1. 4-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohexanona

A la 5-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il)-pirazin-2-amina (8.68 gramos, 45.4 milimoles), se le agregaron acetonitrilo (368 mililitros), agua (245 mililitros), y HCl 3M (76 mililitros). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se basificó con un exceso de NaOH 1M, y entonces se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo bien con EtOAc/2-metil-tetrahidrofurano (1:1) tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron, para dar 6.91 gramos del producto como la base libre. LCMS (m/z): 192.12 (MH^+), 0.30 minutos.

Paso 2. 2-(5-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster del ácido imido-dicarbónico

A la 4-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohexanona (3.0 gramos, 15.69 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (105 mililitros), se le agregaron dicarbonato de diterbutilo (10.27 gramos, 47.1 milimoles), y N,N-dimetil-piridin-4-amina (0.192 gramos, 1.569 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) y luego se lavó con una solución

saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. Se purificó sobre la cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con el 0 al 50 por ciento de acetato de etilo en heptano, para proporcionar 2.2 gramos del producto deseado. LCMS (m/z): 392.7 (MH^+), 0.91 minutos.

Paso 3. 2-(5-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster del ácido imido-dicarbónico ácido,

El 2-(5-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster del ácido imido-dicarbónico, (350 miligramos, 0.894 milimoles) se disolvió en EtOH (10 mililitros), entonces se agregó $NaBH_4$ (50.7 miligramos, 1.341 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La proporción de *trans* y *cis* es de alrededor de 85:15 de acuerdo con la TLC. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ para apagar la reacción. La mezcla de reacción se extrajo entonces con EtOAc/2-metil-tetrahidrofurano (1:1). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron, para proporcionar el producto crudo, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 394.3 (MH^+), 0.89 minutos.

Paso 4. 2-(5-(4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster del ácido imido-dicarbónico

Una mezcla de 2-(5-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster del ácido imido-dicarbónico (350 miligramos, 0.890 milimoles), óxido de plata (1.649 gramos, 7.12 milimoles),

acetonitrilo (2.22 mililitros), y yoduro de metilo (1.112 mililitros, 17.79 milimoles), se agitó durante la noche. Se agregó EtOAc, y el sólido se filtró. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó por medio de cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/heptano, para proporcionar 168 miligramos del compuesto *trans* deseado en un 46.3 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 408.3 (MH^+), 1.10 minutos.

Paso 5. 5-((1r,4r)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-amina

Al 2-(5-(4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster del ácido imido-dicarbónico (168 miligramos, 0.412 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (4.123 mililitros), se le agregó HCl (4M en dioxano) (4.123 mililitros, 16.49 milimoles), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró, y se agregó EtOAc. Se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y 2-metil-tetrahidrofurano (1:1) tres veces. Se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto *trans* deseado. LCMS (m/z): 208 (MH^+), 0.42 minutos.

Paso 6. 3-bromo-5-((1r,4r)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-amina

A una solución de la 5-((1r,4r)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-amina (92 miligramos, 0.444 milimoles) en acetonitrilo (8.877 mililitros), se le agregó NBS (83 miligramos, 0.466 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. Después de apagarse con Na_2SO_3 saturado y $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc y 2-metil-tetrahidrofurano (1:1) tres veces. Las capas orgánicas se

combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar 127 miligramos del compuesto *trans* deseado en un rendimiento cuantitativo. LCMS (m/z): 288 (MH^+), 0.72 minutos.

Paso 7. ((S)-2-(4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo

A la 3-bromo-5-((1r,4r)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-amina (35 miligramos, 0.122 milimoles) en un frasco para microondas de 2 mililitros se le agregaron ácido (S)(4-((2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-borónico (64.1 miligramos, 0.147 milimoles), $PdCl_2$(dppf) (8.95 miligramos, 0.012 milimoles), DME (917 microlitros), y una solución de Na_2CO_3 2M (306 microlitros). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (12 minutos, 120°C). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua tres veces, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea para proporcionar 28 miligramos del producto *trans* deseado en u 38.3 por ciento de rendimiento.

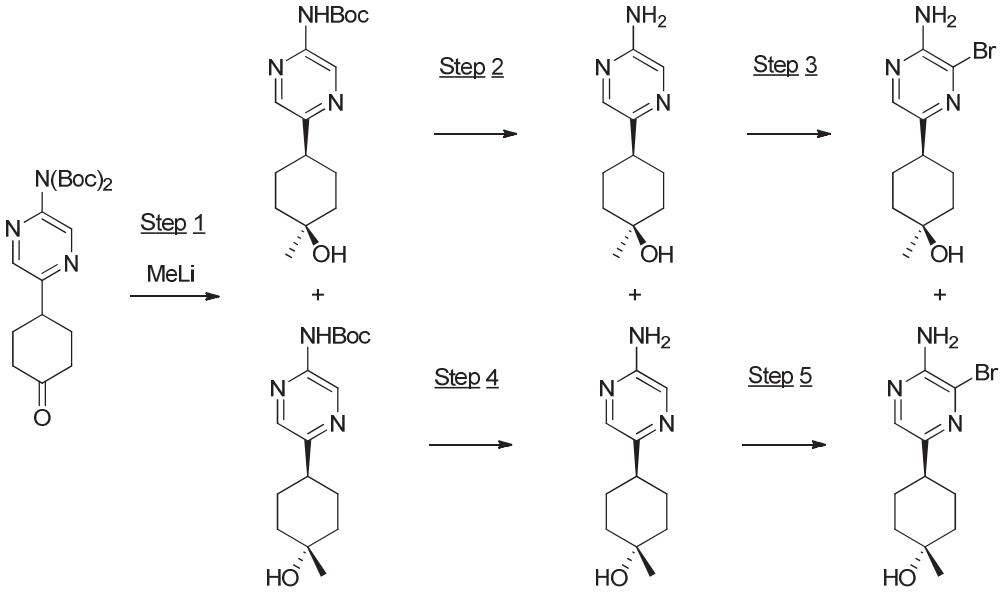
Paso 8. N-((S)-2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida

Una mezcla del ((S)-2-(4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo (28 miligramos, 0.047 milimoles), ácido trifluoro-acético (TFA) (0.4 mililitros, 0.047 milimoles), y CH_2Cl_2 (1 mililitro), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se evaporó, y el residuo se disolvió en sulfóxido de dimetilo

(DMSO), se purificó con auto-preparación para proporcionar 15 miligramos del producto *trans* deseado como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) en un 51.3 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 498.2 (MH^+), 0.76 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.94 - 7.85 (m, 2 H) 7.70 (dd, J = 8.22, 1.56 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J = 11.93, 1.37 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.49 - 7.34 (m, 3 H) 5.49 (dd, J = 9.00, 5.87 Hz, 1 H) 3.53 - 3.41 (m, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 2.70 a 2.59 (m, 2 H) 2.20 (d, J = 9.78 Hz, 2 H) 1.98 (d, J = 12.91 Hz, 2 H) 1.65 (qd, J = 13.04, 3.13 Hz, 2 H) 1.41 -1.27 (m, 2 H).

Síntesis de (1s,4s)-4-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-1-metil-ciclohexanol y (1r,4r)-4-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-1-metil-ciclohexanol

Esquema 37



Paso 1. (5-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-pirazin-2-il)-

carbamato de terbutilo y (5-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-pirazin-2-il)-carbamato de terbutilo

La N,N-di-Boc-4-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohexanona (657 miligramos, 1.678 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (11.8 mililitros) se trató con metil-litio (1.469 mililitros, 2.350 milimoles) a -78°C. La reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. Después de que se agregó más metil-litio (1.469 mililitros, 2.350 milimoles), la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante otras 2 horas. Este proceso se repitió una vez más. Entonces, la mezcla de reacción se apagó con metanol (MeOH) y agua. La mezcla resultante se concentró, y el residuo se suspendió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró. La mezcla diaestereomérica cruda se purificó mediante cromatografía (del 0 al 100 por ciento de acetato de etilo en hexano). Para el (5-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-pirazin-2-il)-carbamato de terbutilo (26.7 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 308.7 (MH^+), 0.79 minutos. Para el (5-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-pirazin-2-il)-carbamato de terbutilo (23.3 por ciento de rendimiento), LCMS (m/z): 308.7 (MH^+), 0.75 minutos.

Paso 2. (1s,4s)-4-(5-amino-pirazin-2-il)-1-metil-ciclohexanol

Al (5-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-pirazin-2-il)-carbamato de terbutilo (138 miligramos, 0.449 milimoles) en dicloro-metano (DCM) se le agregó HCl (4 M en dioxano) (4489 microlitros, 17.96 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con EtOAc, y se lavó con $NaHCO_3$

saturado. No hubo separación, y se secó con Na_2SO_4. Se filtró y se lavó con EtOAc. Se concentró para proporcionar 93 miligramos del producto deseado en un rendimiento cuantitativo. LCMS (m/z): 208 (MH^+), 0.41 minutos.

Paso 3. (1s,4s)-4-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-1-metil-ciclohexanol

A una solución de (1s,4s)-4-(5-amino-pirazin-2-il)-1-metil-ciclohexanol (93 miligramos, 0.449 milimoles) en acetonitrilo (8974 microlitros), se le agregó NBS (80 miligramos, 0.449 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. Después de apagarse con $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera. Se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar 100 miligramos del (1s,4s)-4-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-1-metil-ciclohexanol en un 78 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 288 (MH^+), 0.60 minutos.

Paso 4. (1r,4r)-4-(5-amino-pirazin-2-il)-1-metil-ciclohexanol y

Paso 5. (1r,4r)-4-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-1-metil-ciclohexanol

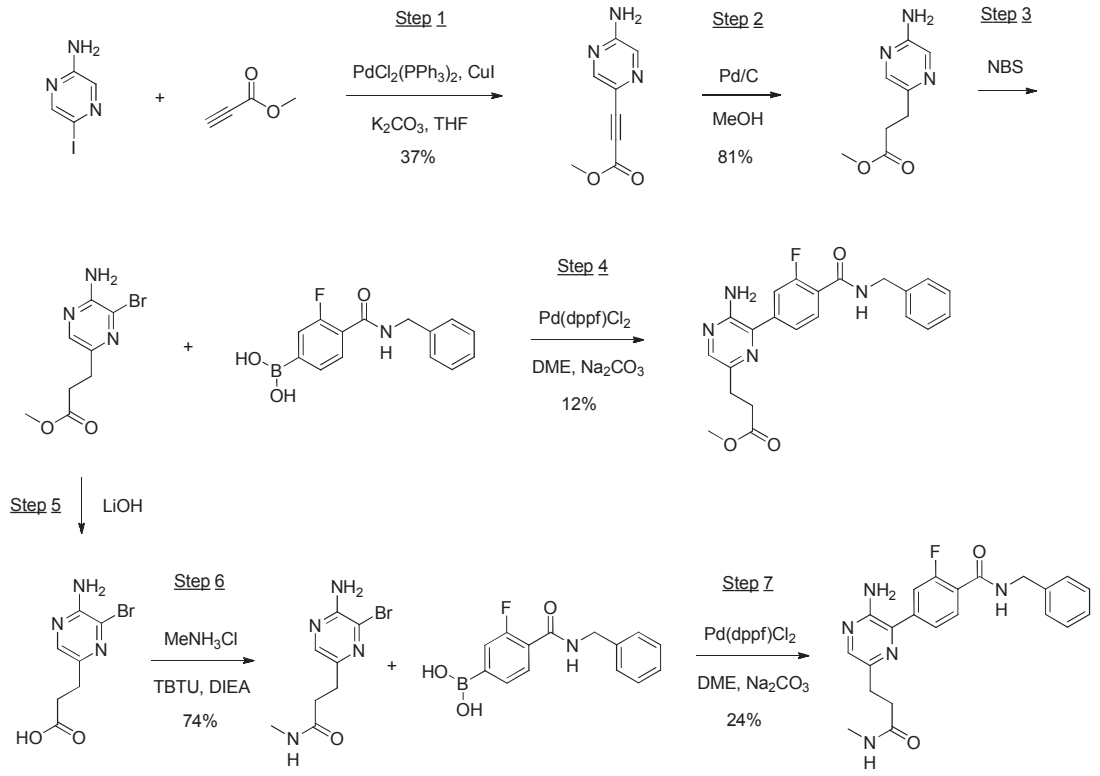
Siguiendo los pasos 2 y 3, utilizando el (1r,4r)-4-(5-amino-pirazin-2-il)-1-metil-ciclohexanol, se obtuvo el (1r,4r)-4-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-1-metil-ciclohexanol. LCMS (m/z): 288 (MH^+), 0.57 minutos.

Ejemplos 19 y 20

Síntesis de 3-(5-amino-6-(4-(bencil-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-

2-il)-propanoato de metilo y 4-(3-amino-6-(3-(metil-amino)-3-oxo-propil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

Esquema 38



Paso 1. 3-(5-amino-pirazin-2-il)-propiolato de metilo

En un frasco para microondas de 5 mililitros se agregaron 5-yodo-pirazin-2-amina (100 miligramos, 0.452 milimoles), propiolato de metilo (161 microlitros, 1.810 milimoles), carbonato de potasio (125 miligramos, 0.905 milimoles), yoduro de cobre (I) (3.45 miligramos, 0.018 milimoles), y tetrahidrofurano (THF) (1,508 microlitros). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se evaporó al

vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (EtOAc al 20 por ciento en dicloro-metano (DCM)), proporcionando 3-(5-amino-pirazin-2-il)-propiolato de metilo (38 por ciento). LCMS (m/z): 178.4 (MH^+), 0.48 minutos.

Paso 2. 3-(5-amino-pirazin-2-il)-propanoato de metilo

A una solución de 3-(5-amino-pirazin-2-il)-propiolato de metilo (30 miligramos, 0.169 milimoles) en metanol (MeOH) (847 microlitros), se le agregó Pd-C (36.0 miligramos, 0.034 milimoles). La solución se desgasificó mediante una corriente de N_2 durante 15 minutos. Después de inundarse con gas de hidrógeno y de equiparse con un globo de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Los materiales volátiles se removieron al vacío. Se obtuvo el 3-(5-amino-pirazin-2-il)-propanoato de metilo crudo (81 por ciento), y se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 182.1 (MH^+), 0.31 minutos.

Paso 3. 3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propanoato de metilo

A una solución de 3-(5-amino-pirazin-2-il)-propanoato de metilo (25 miligramos, 0.138 milimoles) en CH_3CN (690 microlitros), se le agregó NBS (24.56 miligramos, 0.138 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de apagarse con una solución de $Na_2S_2O_3$, la mezcla de reacción se agitó con una solución de $NaHCO_3$ durante 20 minutos y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. Se obtuvo el 3-(5-amino-6-

bromo-pirazin-2-il)-propanoato de metilo crudo (28 por ciento). LCMS (m/z): 260.2/262.2 (MH^+), 0.54 minutos.

Paso 4. 3-(5-amino-6-(4-(bencil-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-il)-propanoato de metilo

A una solución de 3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propanoato de metilo (10 miligramos, 0.038 milimoles), ácido 4-(bencil-carbamoil)-3-fluoro-fenil-borónico (13.65 miligramos, 0.050 mili-moles), y $PdCl_2$(dppf) (2.81 miligramos, 3.84 micromoles) en DME (256 microlitros), se le agregó Na_2CO_3 2M (3.87 mililitros). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (120°C, 10 minutos). LCMS (m/z): 409.2 (MH^+ para el éster), 0.75 minutos; 395.2 (MH^+ para una cantidad muy pequeña de ácido, pero mezclado con el éster borónico), 0.66 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación, y se liofilizó, proporcionando el 3-(5-amino-6-(4-(bencil-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-il)-propanoato de metilo como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (12 por ciento). LCMS (m/z): 409.1 (MH^+), 0.73 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7.89 - 7.76 (m, 2 H), 7.69 - 7.61 (m, 1 H), 7.60 - 7.51 (m, 1 H), 7.42 - 7.28 (m, 5 H), 7.28 - 7.20 (m, 1 H), 4.64 - 4.55 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.06 -2.93 (m, 2 H), 2.79 -2.67 (m, 2 H).

Paso 5. Ácido 3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propanoico

A una solución de 3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propanoato de metilo (55 miligramos, 0.211 milimoles) en metanol (MeOH) (961

microlitros), y H_2O (96 microlitros), se le agregó carbonato de potasio (170 miligramos, 1.230 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción, se le agregó Na_2SO_4 anhidro. Después de diluirse con EtOAc (3 mililitros), y de filtrarse, los materiales volátiles se removieron al vacío. Se obtuvo el ácido 3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propanoico crudo, y se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 246.0/248.0 (MH^+, mayor), 0.26 minutos.

Paso 6. 3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-N-metil-propanamida

A una solución de ácido 3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propanoico (32 miligramos, 0.130 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1,300 microlitros), se le agregaron TBTU (62.6 miligramos, 0.195 milimoles), DIEA (68.1 microlitros, 0.390 milimoles), y clorhidrato de metanamina (9.66 miligramos, 0.143 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. Se obtuvo la 3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-N-metil-propanamida cruda (74 por ciento) y se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 259/261 (MH^+), 0.35 minutos.

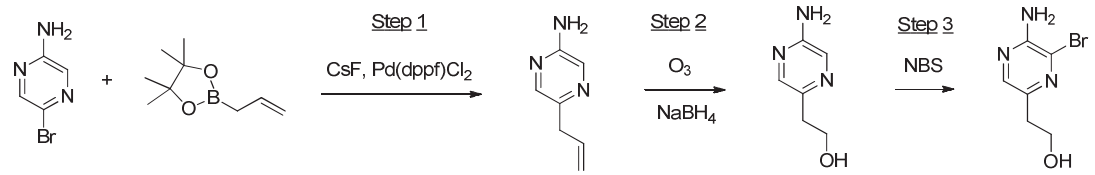
Paso 7. 4-(3-amino-6-(3-(metil-amino)-3-oxo-propil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

Siguiendo el paso 4 en el esquema 38, utilizando la 3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-N-metil-propanamida, se obtuvo la 4-(3-amino-6-(3-(metil-amino)-3-oxo-propil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-

benzamida (24 por ciento). LCMS (m/z): 408.1 (MH^+), 0.51 minutos; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7.89 - 7.78 (m, 2 H), 7.68 - 7.51 (m, 2 H), 7.41 - 7.29 (m, 4 H), 7.26 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.57 (t, J = 7.3 Hz, 2 H).

Síntesis de 2-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-etanol

Esquema 39



Paso 1. 5-alil-pirazin-2-amina

A una solución de 5-bromo-pirazin-2-amina (1.3 gramos, 7.47 milimoles) se le agregaron 2-alil-,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.883 gramos, 11.21 milimoles), aducto de $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (0.610 gramos, 0.747 milimoles), y CsF (3.40 gramos, 22.41 milimoles), la mezcla de reacción se purgó con Nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó entonces a 100°C en un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, el filtrado se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío; el material crudo se purificó mediante una columna de cromatografía por evaporación instantánea para proporcionar la 5-alil-pirazin-2-amina en un 37 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 136.0 (MH^+), 0.30 minutos.

Paso 2. 2-(5-amino-pirazin-2-il)-etanol

La 5-alil-pirazin-2-amina (180 miligramos, 1.332 milimoles) en

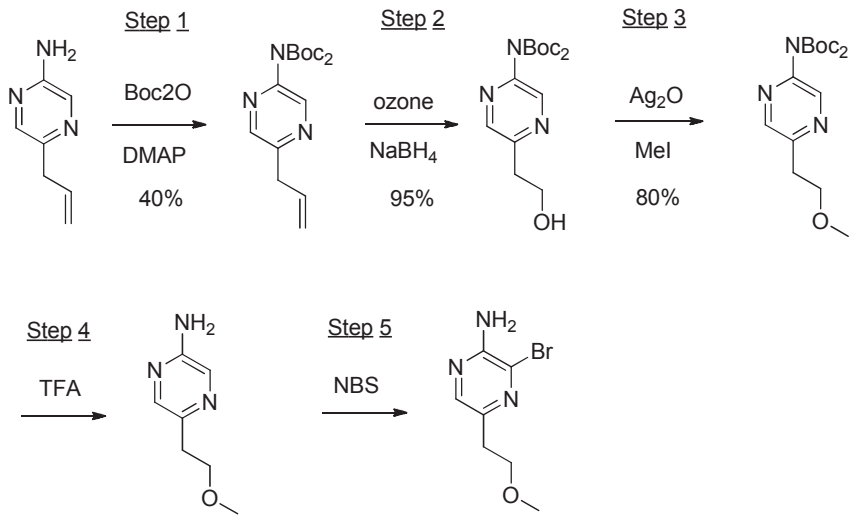
dicloro-metano (DCM) (26.6 mililitros) se enfrió a -78°C, entonces se burbujeó Ozono a través de la misma durante 10 minutos hasta que la solución se hizo de un color azul. Entonces se purgó con nitrógeno a través de la misma durante 5 minutos. Se agregó lentamente $NaBH_4$ (151 miligramos, 4.00 milimoles) en etanol (10 mililitros), y la mezcla de reacción se dejó regresar hasta la temperatura ambiente. Después de 1 hora, se agregó lentamente NH_4Cl saturado, la mezcla de reacción se extrajo entonces con $CHCl_3$/IPA (7:3) (3 veces), la fase orgánica se secó, y se concentró, para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 140.0 (MH^+), 0.21 minutos.

Paso 3. 2-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-etanol

A una solución de 2-(5-amino-pirazin-2-il)-etanol (30 miligramos, 0.216 milimoles) en CH_3CN (719 microlitros), se le agregó NBS (38.4 miligramos, 0.216 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se apagó con $NaHCO_3$ saturado, entonces se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el 2-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-etanol crudo, el cual se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 218.0/220.0 (MH^+), 0.33 minutos.

Síntesis de 3-bromo-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-amina

Esquema 40



Paso 1. N,N-(5-alil-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo

A una solución de 5-alil-pirazin-2-amina (1.2 gramos, 8.88 milimoles) en CH_2Cl_2 (29.6 mililitros), se le agregaron Boc_2O (4.07 gramos, 18.64 milimoles), y DMAP (1.627 gramos, 13.32 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de apagarse con $NaHCO_3$ saturado, la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 3 veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco (1.1 gramos, 37 por ciento de rendimiento) mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea. R_f (TLC) = 0.3 (EtOAc al 20 por ciento en hexanos). LCMS (m/z): 336.2 (MH^+), 1.04 minutos.

Paso 2. N,N-(5-(2-hidroxi-etil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo

Una solución de N,N-(5-alil-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo

(1.1 gramos, 3.28 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (32.8 mililitros) se enfrió a -78°C, se burbujeó ozono a través de la misma hasta que apareció un color azul, entonces se purgó con nitrógeno a través de la misma durante 5 minutos. Se agregó lentamente $NaBH_4$ (0.74 gramos, 19.6 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros), la mezcla de reacción se dejó regresar a la temperatura ambiente. Después de 2 horas, se agregó una solución saturada de NH_4Cl, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 340.3 (MH^+), 0.77 minutos.

Paso 3. N,N-(5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo

A una solución de N,N-(5-(2-hidroxi-etil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo (240 miligramos, 0.707 milimoles) en MeI (7.7 mililitros), se le agregó óxido de plata (983 miligramos, 4.24 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con EtOAc y metanol (MeOH), la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, se secó y se concentró. El material crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 354.2 (MH^+), 0.92 minutos.

Paso 4. 5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-amina

Al N,N-(5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo (200 miligramos, 0.566 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.9 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (872 microlitros,

11.32 milimoles), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregaron 5 mililitros de tolueno y se concentró a sequedad. El material crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 154.1 (MH^+), 0.27 minutos.

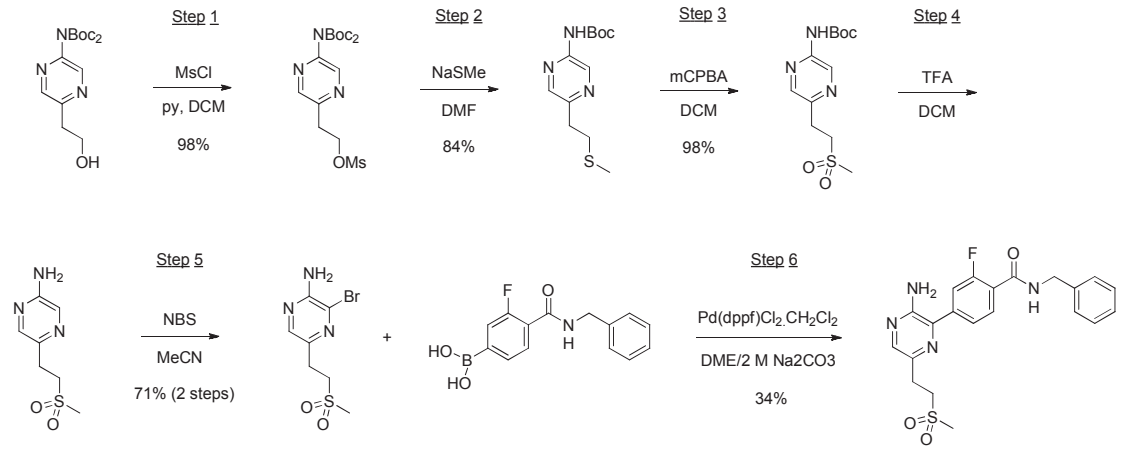
Paso 5. 3-bromo-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-amina

A una solución de la 5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-amina (80 miligramos, 0.522 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.7 mililitros), se le agregó NBS (93 miligramos, 0.522 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de apagarse con $NaHCO_3$, la mezcla de reacción se extrajo con dicloro-metano (DCM) 3 veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 232.1/234.1 (MH^+), 0.49 minutos.

Ejemplo 21

Síntesis de 4-(3-amino-6-(2-(metil-sulfonil)-etil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

Esquema 41

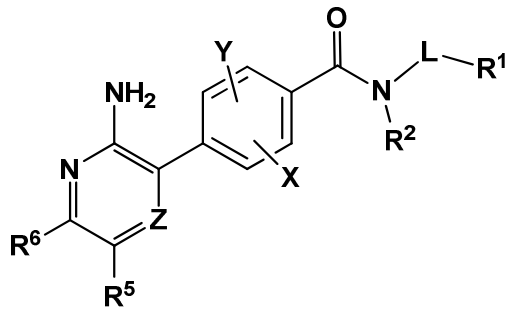


Paso 1. Metan-sulfonato de 2-(5-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-pirazin-2-il)-etilo

Al N,N-(5-(2-hidroxi-etil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo (450 miligramos, 1.326 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), se le agregó piridina (0.429 mililitros, 5.30 milimoles), y se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo. Entonces se agregó Mesilo-Cl (0.382 mililitros, 4.91 milimoles), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas. A la reacción se le agregaron 150 mililitros de acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se extrajo y se lavó nuevamente con bicarbonato de sodio saturado, agua (3 veces), se filtró, se secó con sulfato de sodio, y se concentró hasta obtener una masa constante, para dar 540 miligramos del producto deseado, el cual se utilizó como tal (98 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 418.3 (MH^+), 0.89 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 4.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.45 (s, 18H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclilo de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo, fenilo, -SO_2-fenilo, -C(O)-fenilo, -$C(R^8)_2$-fenilo, y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde estos heterociclilo y heteroarilo contienen de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo,

y en donde los sustituyentes opcionales para R^1 son de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de D, halógeno, hidroxilo, amino, -$N(R^8)_2$, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -S-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

heterociclilo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, oxo (excepto en los anillos aromáticos), CN, $COOR^8$, $CON(R^8)_2$, $-NR^8-C(O)R^8$, $-NR^8-C(O)OR^8$ $-SO_2R^8$, $-NR^8SO_2R^8$, y $SO_2N(R^8)_2$, en donde cada R^8 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

L es un enlace, o L puede ser un alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono, alquinileno de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo, en donde L está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de R^{11}, D, OH, NH_2, $-NHR^{11}$, $-NHC(=O)R^{11}$, $-NHC(=O)-OR^{11}$, $-NHC(=O)-NH_2$, $-NHC(=O)-NHR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, CN, halógeno, N_3, $CON(R^7)_2$, y $COOR^7$; en donde cada R^{11} es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, los cuales pueden estar sustituidos con hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de D, halógeno, OH, NH_2,-NHMe, $-NMe_2$, $-OP(O)(OH)_2$ y O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X e Y se seleccionan independientemente a partir de H, D, halógeno, CN, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o aril-alquilo de 1 a 2 átomos de carbono-, en donde el arilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono están opcionalmente sustituidos con halógeno,

CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo;

o R^2 se puede ciclar con X para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S fusionados con el anillo de fenilo con el que X está unido,

o R^2 se puede ciclar con L para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S,

en donde el anillo heterocíclico opcional formado por R^2 ciclándose con X, o por R^2 ciclándose con L, puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados a partir de CN, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, CN, $COOR^7$, $CON(R^7)_2$, y $-SO_2R^7$;

cada R^7 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Z es N o CR^4;

R^4 es H, D, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^5 se selecciona a partir de $–C(O)-R^{5a}$ y R^{5a}; en donde R^{5a}

es un cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido, cicloalquenilo de 3 a 8 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros saturado o insaturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, fenilo, o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde los sustituyentes opcionales para R^5 son de 1 a 4 grupos independientemente seleccionados a partir de D, halógeno, hidroxilo, amino, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, oxo (excepto en los anillos aromáticos), CN, $-COOR^9$, $-C(O)R^9$, $CON(R^9)_2$, $-NR^9C(O)R^9$, $-NR^9CO_2R^9$, $-SO_2R^9$, $-NR^9SO_2R^9$, y $-SO_2N(R^9)_2$, en donde cada R^9 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de D, halógeno, OH, NH_2, NHMe y NMe_2; y dos sustituyentes sobre los mismos átomos de carbono o los átomos de carbono adyacentes de R^5 se pueden tomar juntos opcionalmente para formar un anillo de 5 a 6 miembros que puede ser saturado o aromático y contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de D, Me, halógeno, OH, oxo, O-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono),

NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino; y

R^6 es H, D, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es N.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es CH.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es H o Me.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es H.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 se selecciona a partir de $-C(O)-R^{5a}$ y R^{5a}; en donde R^{5a} se selecciona a partir de cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclilo de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de D, halógeno, CN, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de

carbono, $-SO_2R'$, $-N(R')_2$, $-NR'-C(O)-R'$, y $-SO_2NR'_2$, en donde cada R' es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^5 se selecciona a partir de $-C(O)-R^{5a}$ y R^{5a}; en donde R^{5a} se selecciona a partir de fenilo, piridina, piridona, pirazina, piridazina, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, imidazol, isotiazol, isoxazol, furano, y tiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente a partir de halógeno, D, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, $COOR^9$, $CON(R^9)_2$, y $-SO_2R^9$, en donde cada R^9 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

8. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 se selecciona a partir de $-C(O)-R^{5a}$ y R^{5a}; en donde R^{5a} es heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono que contiene cuando menos un N como un miembro del anillo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

9. El compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 se selecciona a

partir de –C(O)-R^{5a} y R^{5a}; en donde R^{5a} es pirazol o triazol y está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^5 se selecciona a partir de –C(O)-R^{5a} y R^{5a}; en donde R^{5a} se selecciona a partir de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, tetrahidro-pirano, dihidro-pirano, tetrahidrofurano (THF), oxetano, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidro-tiopirano (tiaciclo-hexano), y tetrahidro-tiofurano (tiaciclopentano), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir de halógeno, D, CN, $N(R^9)_2$, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, CN, $COOR^9$, $CON(R^9)_2$, -$NHC(O)R^9$, -$NHCOOR^9$, -$NHSO_2R^9$, y -SO_2R^9, en donde cada R^9 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

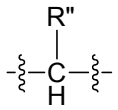
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^1 es fenilo y está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, D, CN, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, SR', -SO_2R', -N(R')$_2$, -NR'-C(O)-R', y –SO_2NR'$_2$, en donde cada R' es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^1 es tiofeno, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina, y está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -SO_2R', -N(R')$_2$, -NR'-C(O)-R', y –SO_2NR'$_2$, en donde cada R' es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L se selecciona a partir del grupo que consiste en: ciclopropan-1,1-di-ilo; ciclopropan-1,2-di-ilo; y –CHR"-, en donde R" es H, D, o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de D, hidroxilo, halógeno, amino, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)-amino, y alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde L es:



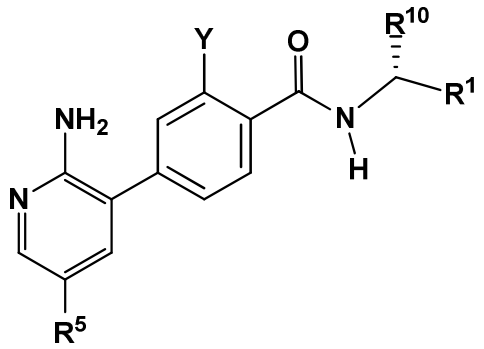
en donde R" es metilo, o etilo, y está opcionalmente sustituido con flúor, amino, hidroxilo, metil-amino, etil-amino, dimetil-amino, -$OP(O)(OH)_2$, metoxilo o etoxilo.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 y L se enlazan entre sí para formar un grupo heterocíclico seleccionado a partir de morfolina, piperidina, tiomorfolina, piperazina, y pirrolidina que se une a R^1 y también está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, CN, $COOR^7$, $CON(R^7)_2$, y -SO_2R^7, en donde cada R^7 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde Y es H, metilo, o halógeno.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde X es H, o R^2 se cicla con X para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros fusionado con el anillo de fenilo con el que X está unido.

18. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es de la fórmula IA:



(IA)

en donde R^5 es pirazol, imidazol, isoxazol, isotiazol, oxazol, triazol, o tiazol, el cual puede estar sustituido con hasta dos grupos independientemente seleccionados a partir de D, F, Cl, CN, Me, OMe, Et, iPr, OEt, y CF_3;

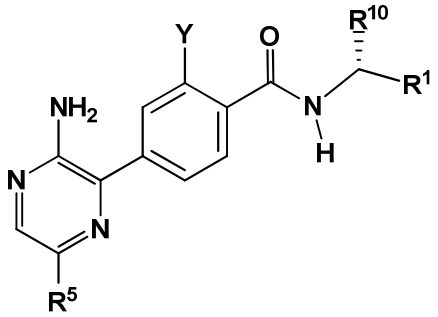
Y es H, F, Cl, o Me;

R^{10} es H o $–CH_2$-R*, en donde R* es H, -OH, F, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, $-OP(O)(OH)_2$, o –OMe; y

R^1 es fenilo o tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, $COOR^8$, $CON(R^8)_2$, -SMe, y $-SO_2R^8$, en donde cada R^8 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es de la fórmula IB:



(IB)

en donde R^5 es un éter cíclico de 4 a 7 miembros o cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y R^5 puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados a partir de D, F, Cl, CN, amino, NHMe, NMe_2, $-CH_2OH$, -NHC(O)Me, -NH COOMe, $-NHSO_2Me$, Me Et, OMe, OH, oxo, Et, iPr, OEt, CN, y CF_3;

Y es H, F, Cl, o Me;

R^{10} es H o $–CH_2$-R*, en donde R* es H, -OH, F, $-NH_2$, -NH Me, $-OP(O)(OH)_2$, $-NMe_2$, o –OMe; y

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, $COOR^8$, $CON(R^8)_2$, y $-SO_2R^8$, en donde cada R^8 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 19, en donde R^5 es ciclohexilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de D, F, Cl, CN, amino, NHMe, NMe_2, Me, $NHSO_2Me$, NHCOMe, OMe, OH, Et, CN, $-CH_2OH$, y

CF_3.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 19, en donde R^5 es tetrahidro-piranilo.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde R^1 es fenilo sustituido con 0, 1 o 2 grupos independientemente seleccionados a partir de F, Cl, Br, I, SMe, SO_2Me, y CH_3.

23. El compuesto de la reivindicación 1, el cual se selecciona a partir del grupo que consiste en los compuestos de los Ejemplos 1 a 478, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

24. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, mezclado con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, el cual comprende además un co-agente terapéutico.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde el co-agente terapéutico se selecciona a partir de compuestos contra el cáncer, analgésicos, y compuestos anti-inflamatorios.

27. Un método para el tratamiento de cáncer, el cual comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26.

28. El método de la reivindicación 27, en donde el cáncer se

selecciona a partir de adenoma, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer colo-rectal, cáncer de colon, carcinoma epidérmico, carcinoma folicular, cánceres genitourinarios, glioblastoma, cánceres de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, hepatoma, cáncer de riñón, cánceres de pulmón, tales como cáncer pulmonar microcelular o no microcelular, leucemias, tales como leucemia mieloblástica aguda (AML) o leucemia mieloblástica crónica (CML), mieloma múltiple, trastornos linfoides, cánceres de piel incluyendo melanoma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, sarcoma, cáncer testicular, y cáncer de tiroides.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, para utilizarse como un medicamento.

30. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2014/062913

Jeffrey T BAGDANOFF
Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4
Emeryville,
California 94608
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Yu DING
Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4
Emeryville,
California 94608
Estados Unidos
Nacionalidad: Canadiense

Wooseok HAN
Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4
Emeryville,
California 94608
Estados Unidos
Nacionalidad: Coreano

Zilin HUANG
133 Beach Park Blvd.
Foster City,
California 94404
Estados Unidos
Nacionalidad: Chino

Qun JIANG
#18 Tonglian Road Riverside Industrial
Park Changshu Economic Development Zone Changshu,
Jiangsu 215537
China
Nacionalidad: Chino

Jeff Xianming JIN
Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4
Emeryville,
California 94608
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Xiang KOU
Building 8, 898 Halei Road
Pudong District
Shanghai 201203
China
Nacionalidad: Chino

Patrick LEE
Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4
Emeryville,
California 94608
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Mika LINDVALL
Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4
Emeryville,
California 94608
Estados Unidos
Nacionalidad: Finlandés

Zhongcheng MIN
#18 Tonglian Road Riverside Industrial
Park Changshu Economic Development Zone Changshu,
Jiangsu 215537
China
Nacionalidad: Chino

Yue PAN
Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4
Emeryville,
California 94608
Estados Unidos
Nacionalidad: Chino

Sabina PECCHI
5834 Merriewood Drive
Oakland,
California 94611
Estados Unidos
Nacionalidad: Italiano

Keith Bruce PFISTER
Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4
Emeryville,
California 94608
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Daniel POON
Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4
Emeryville,
California 94608
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Vivek RAUNIYAR
Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4
Emeryville,
California 94608
Estados Unidos
Nacionalidad: Nepalí

Xiaojing Michael WANG
Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4
Emeryville,
California 94608
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Qiong ZHANG
Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4
Emeryville,
California 94608
Estados Unidos
Nacionalidad: Chino

Jianguang ZHOU
#18 Tonglian Road Riverside Industrial
Park Changshu Economic Development Zone Changshu,
Jiangsu 215537
China
Nacionalidad: Chino

Shejin ZHU
Emeryville Site 5300 Chiron Way Bldg. #4
Emeryville,
California 94608
Estados Unidos
Nacionalidad: Chino

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
55069WOPCT02		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2014/062913	29 October 2014 (29-10-2014)	1 November 2013 (01-11-2013)
Applicant		
NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/062913

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D405/14 C07D413/14 C07D213/73 C07D401/04 C07D401/06
C07D401/12 C07D403/06 C07D405/04 C07D409/04 C07D241/20
A61K31/4418 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/016597 A2 (VERTEX PHARMA [US]; COCHRAN JOHN [US]; GREEN JEREMY [US]; HALE MICHAEL) 26 February 2004 (2004-02-26) cited in the application	1-12,16, 17,20-30
A	claims 1,29	13-15, 18,19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 January 2015	15/01/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gutke, Hans-Jürgen

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2014/062913

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004016597 A2	26-02-2004	AR 040870 A1	20-04-2005
		AU 2003262642 A1	03-03-2004
		BR 0313397 A	28-06-2005
		CA 2495386 A1	26-02-2004
		EP 1546117 A2	29-06-2005
		JP 4741948 B2	10-08-2011
		JP 2006506462 A	23-02-2006
		KR 20050042478 A	09-05-2005
		MX PA05001804 A	27-05-2005
		NZ 538715 A	27-07-2007
		US 2004106615 A1	03-06-2004
		WO 2004016597 A2	26-02-2004

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
   .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....
   .....

Certified 24. May. 2006

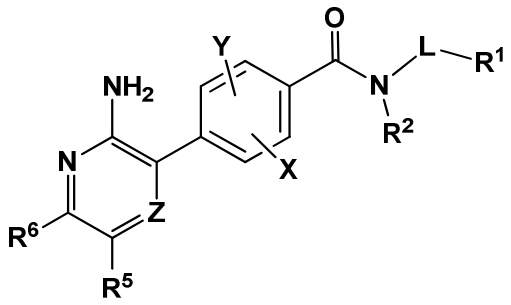
5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 2'049'13'389
9. Seal / stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo:



(I)

y los usos terapéuticos de estos compuestos. La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y composiciones que comprenden estos compuestos con un co-agente terapéutico.

* * * * *

Termograma DSC/TGA de la forma salina de HCl de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-(metilamino)etil)-2-fluorobenzamida.

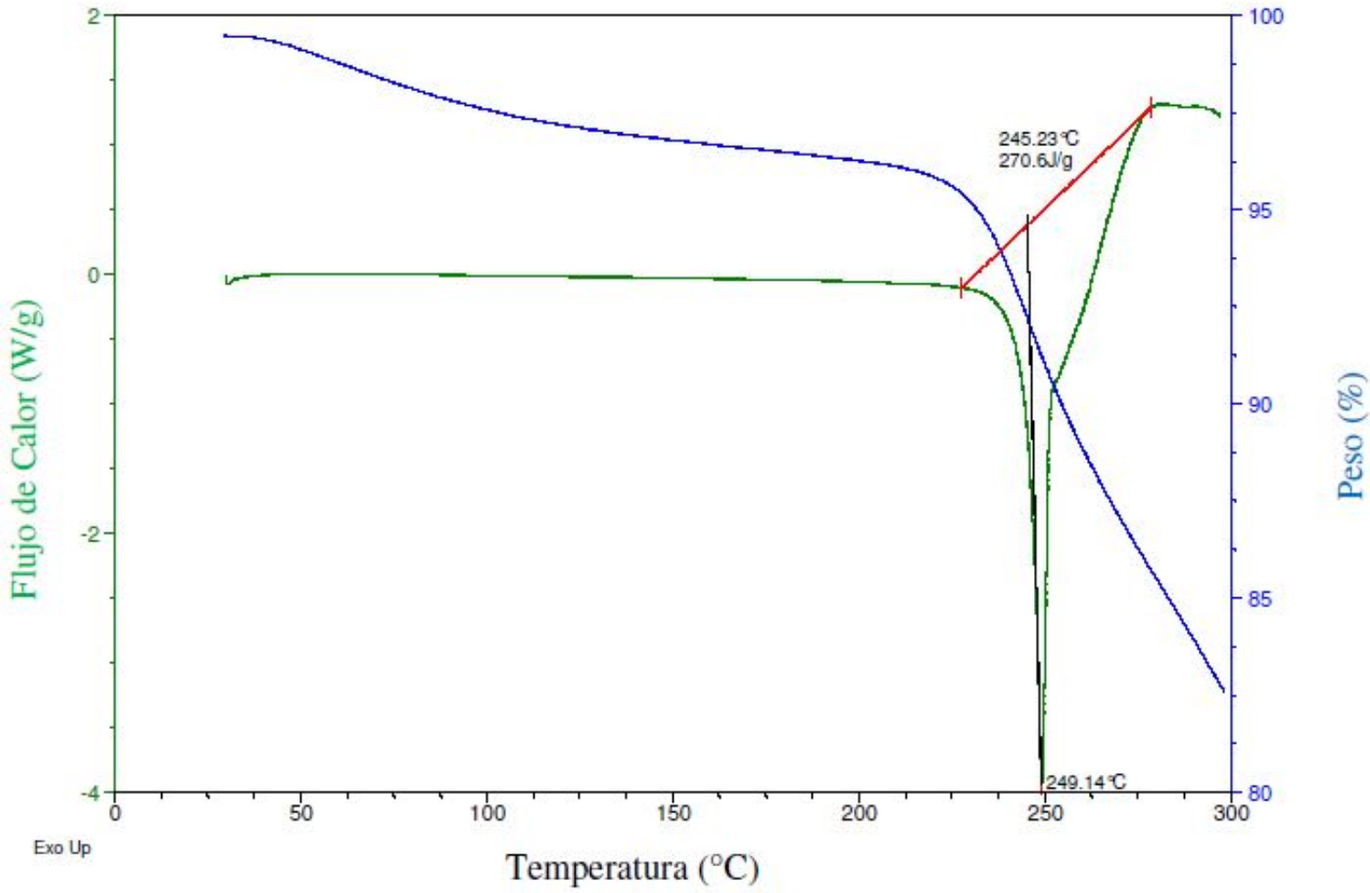


FIG. 4

XRPD de la forma salina de HCl de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-(metilamino)etil)-2-fluorobenzamida.

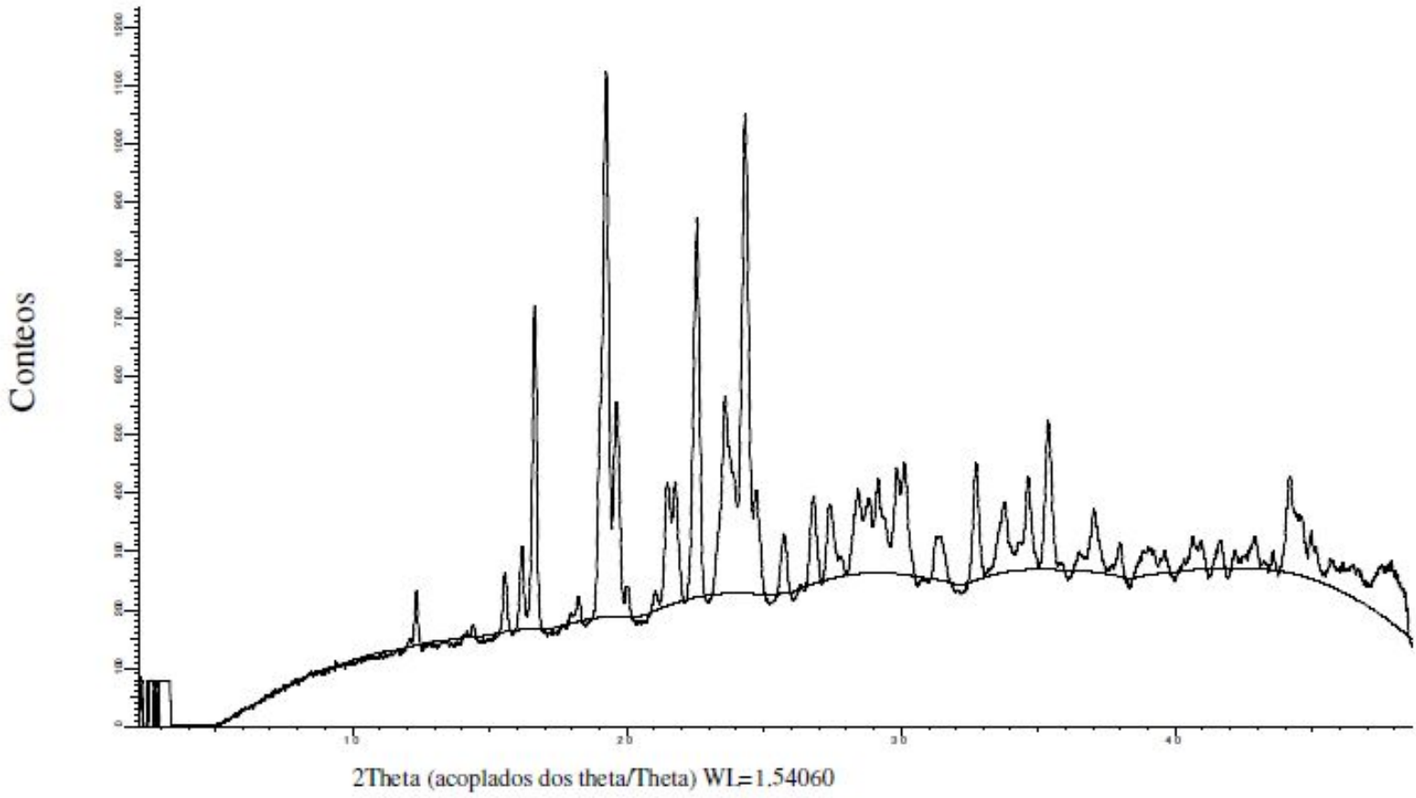


FIG. 3

Termograma DSC/TGA de la base libre de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-(metilamino)etil)-2-fluorobenzamida.

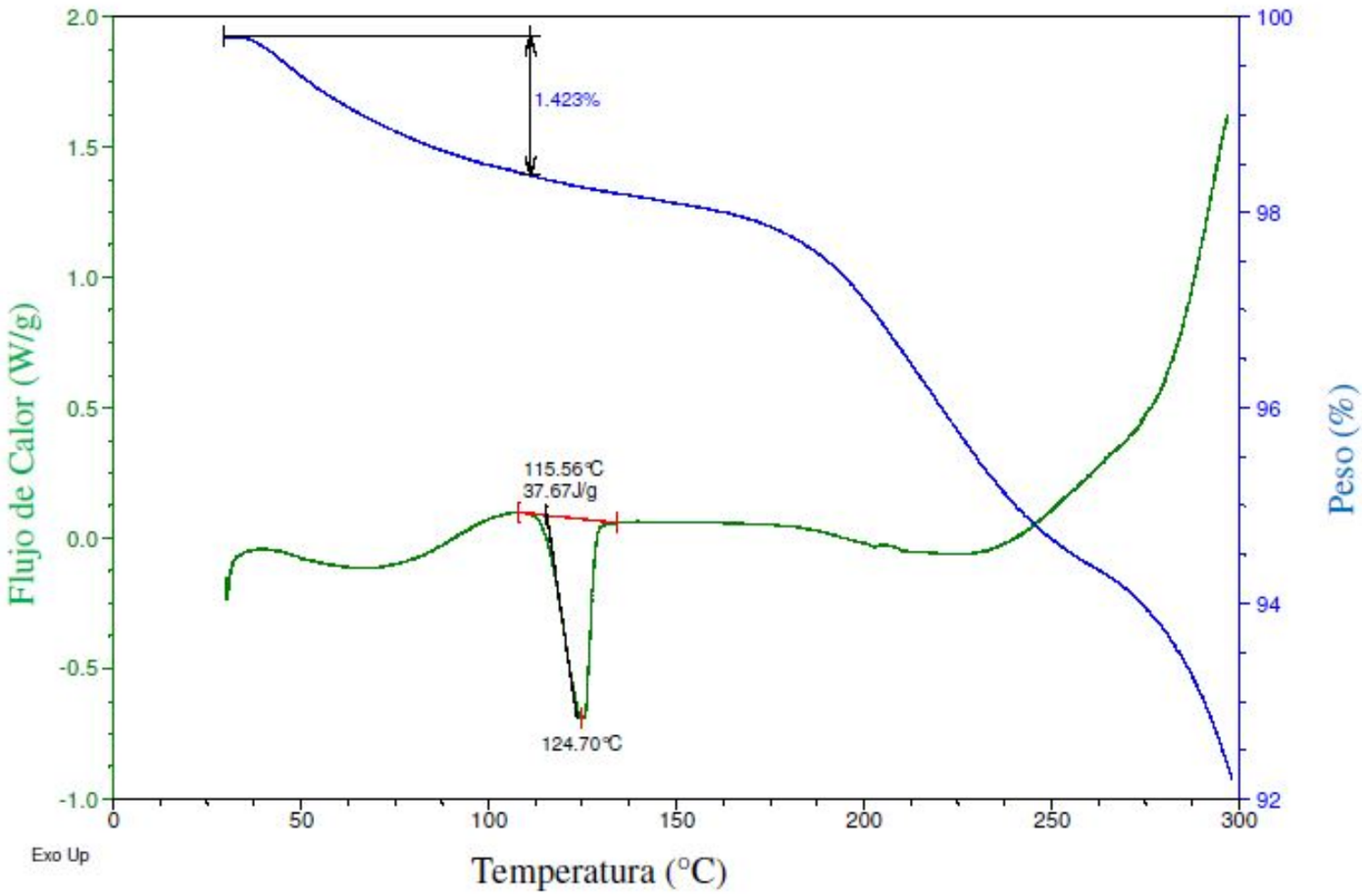


FIG. 2

XRPD de la base libre de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxiciclohexil)pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-(metilamino)etil)-2-fluorobenzamida.

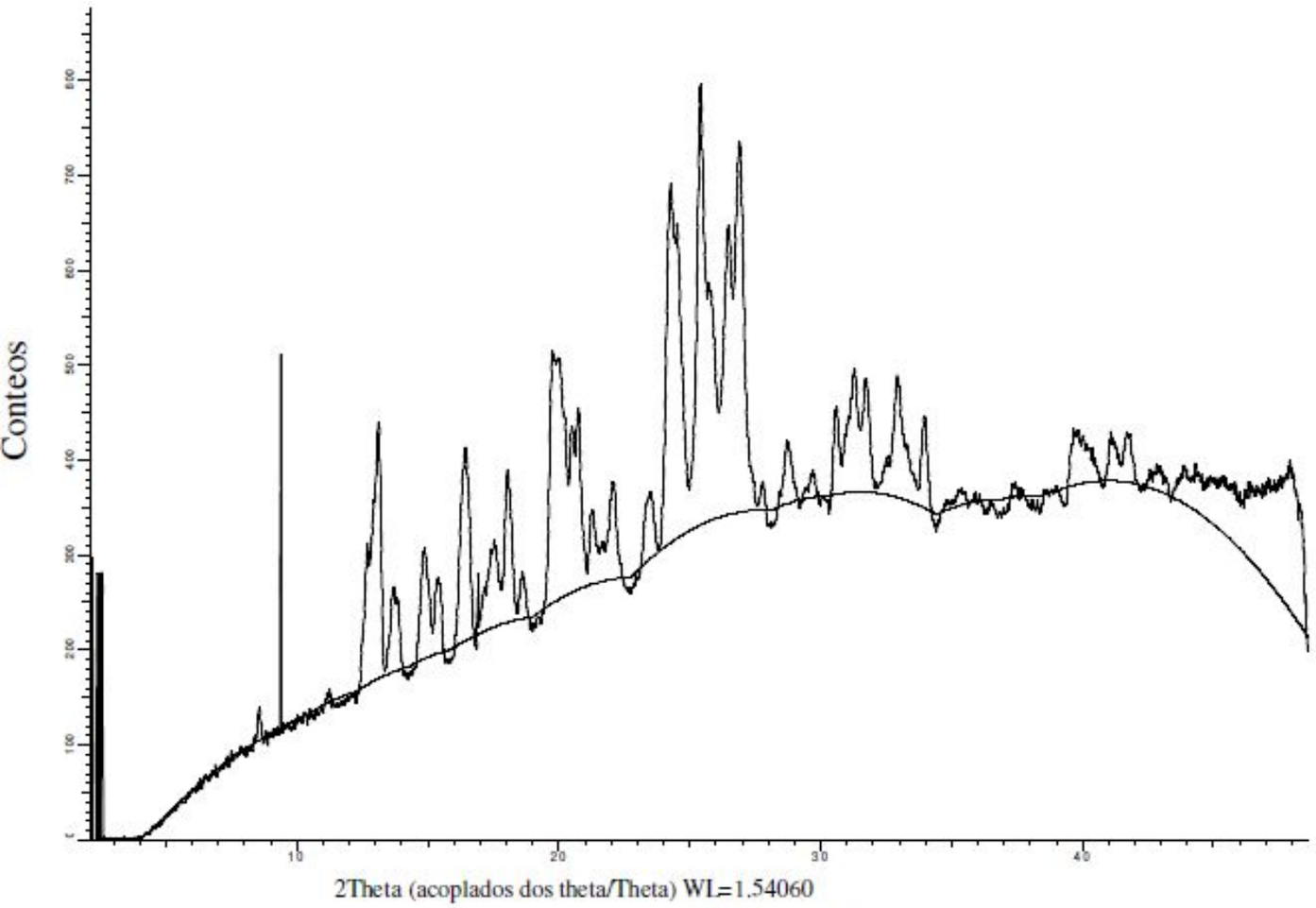
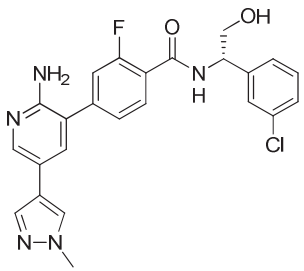
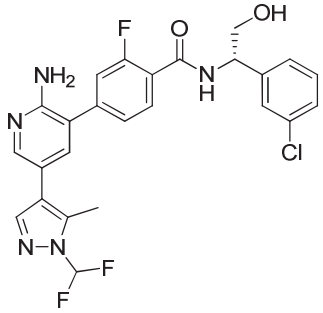
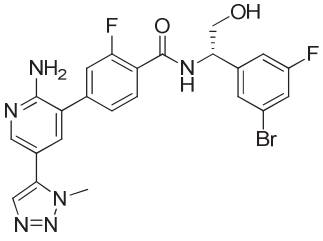
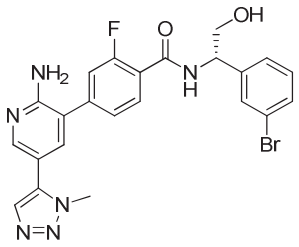
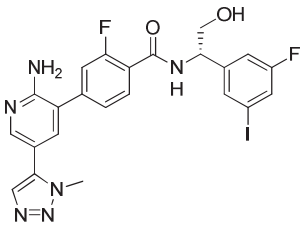
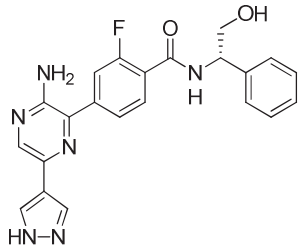


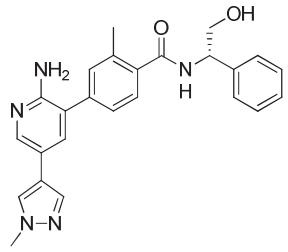
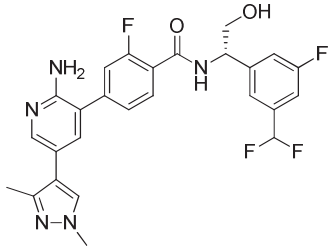
FIG. 1

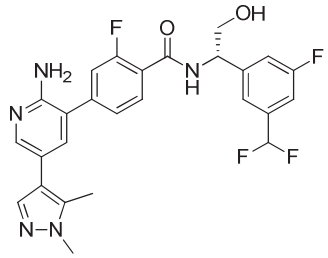
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida			m), 7.38 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.9 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.3 (d, J = 48 Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.46 (s, 3H)
263		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-	466.1	0.64	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ 8.19 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.86 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.67 (d, J = 2.35 Hz, 1H) 7.49 - 7.39 (m, 3 H) 7.39 - 7.25 (m, 3 H) 5.19 (t, J = 5.87

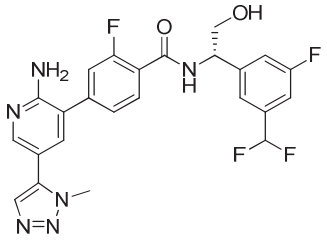
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		benzamida			Hz, 1 H) 4.02 - 3.78 (m, 5 H).
264		(S)-4-(2-amino-5-(1-(difluoro-metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	516.1	0.72	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.2 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.48 - 7.20 (m, 7H), 5.32 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 2.54 (s, 3H)
265		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-	529/ 531	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 3H), 7.53 -

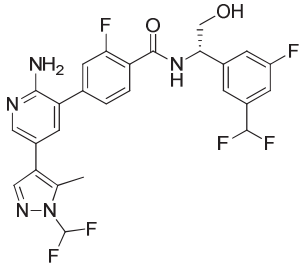
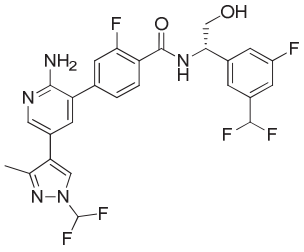
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			7.39 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 6.1, 8.0 Hz, 2H)
266		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	511/513	0.61	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.21 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.18 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 5.9, 8.6 Hz, 2H)

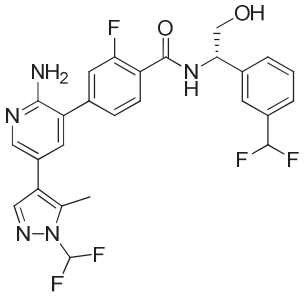
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
267		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	577.1	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 3H), 7.53 - 7.39 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 6.1, 8.0 Hz, 2H).
268		(S)-4-(3-amino-6-(1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-	419.2	0.585	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.64 (br. s., 1 H) 8.35-8.27 (m, 1 H) 8.09(s, 2 H) 7.92-7.82 (m, 1 H) 7.78-7.61 (m, 2 H) 7.50-7.21 (m, 5 H) 5.29-

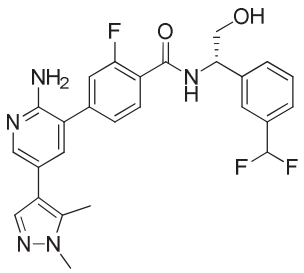
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		1-fenil-etil)-benzamida			5.14 (m, 1 H) 3.92-3.76 (m, 2 H)
269		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-benzamida	428.2	0.57	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23 - 7.96 (m, 3 H), 7.88 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.51 - 7.01 (m, 7 H), 5.23 (dd, J = 7.83, 5.09 Hz, 1 H), 4.07 - 3.53 (m, 5 H), 2.44 (s, 3 H)
270		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-	514.1	0.65	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 - 7.78 (m, 4H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.35 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 -

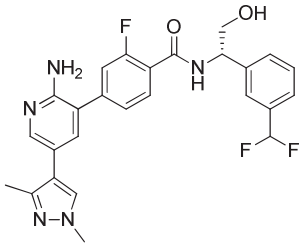
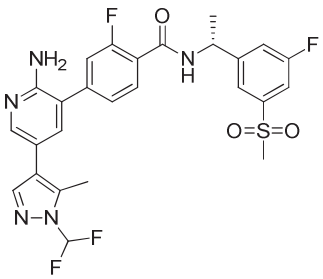
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		(3-(di-fluoro-metil)-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			6.58 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
271		(S)-4-(2-amino-5-(1,5-di-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-(difluoro-metil)-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-	514.2	0.66	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.03 - 7.85 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 7.35 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.56 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.84 (s,

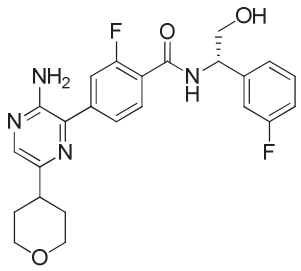
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		etil)-2-fluoro-benzamida			3H), 2.40 (s, 3H)
272		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-(difluoro-metil)-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	501.1	0.61	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 3H), 7.54 - 7.42 (m, 3H), 7.34 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.97 - 3.80 (m, 2H)

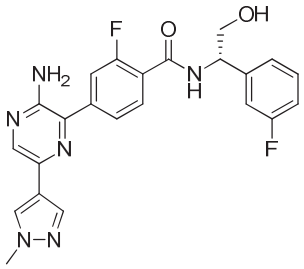
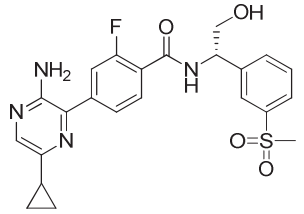
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
273		(S)-4-(2-amino-5-(1-(difluoro-metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-(di-fluoro-metil)-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	550.1	0.73	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.94 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.65 - 7.25 (t, J = 60 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.49 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 1H), 3.89 - 3.70 (m, 2H), 2.46 (s, 3H)
274		(S)-4-(2-amino-5-(1-(difluoro-metil)-3-metil-1H-	550.1	0.73	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.81 (m,

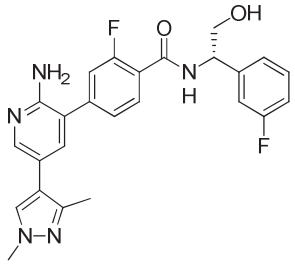
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-(difluoro-metil)-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			2H), 7.61 - 7.45 (m, 4H), 7.36 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.97 - 6.60 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)
275		(S)-4-(2-amino-5-(1-(difluoro-metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-(difluoro-	532.2	0.7	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.86 - 8.73 (m, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 2H), 7.96 - 7.83 (m, 2H), 7.73 - 7.55 (m, 3H), 7.55 - 7.41 (m, 5H), 6.98 - 6.61 (m, 1H), 5.36 -

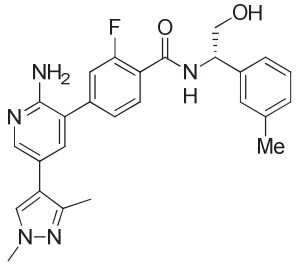
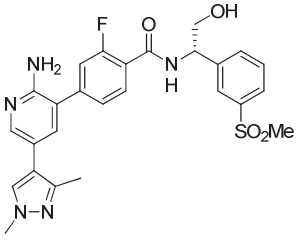
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			5.22 (m, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 2H), 2.65 -2.51 (m, 3H)
276		(S)-4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-(difluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	496.2	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.85 - 8.74 (m, 1H), 8.06 - 7.87 (m, 3H), 7.73 - 7.57 (m, 3H), 7.55 - 7.42 (m, 4H), 6.98 - 6.62 (m, 1H), 5.39 - 5.22 (m, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 5H), 2.48 -2.36 (m, 3H)

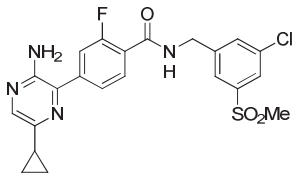
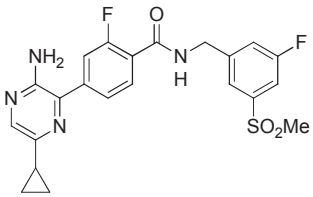
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
277		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-(difluorometil)-fenil)-2-hidroxietil)-2-fluorobenzamida	496.1	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.81 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 2H), 7.97 - 7.83 (m, 2H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 6.98 - 6.63 (m, 1H), 5.37 - 5.23 (m, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 5H), 2.44 -2.33 (m, 3H)
278		(R)-4-(2-amino-5-(1-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-	562.1	0.7	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.03 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.11 - 7.94 (m, 2H), 7.93 - 7.77 (m, 3H), 7.74 - 7.64 (m, 1H),

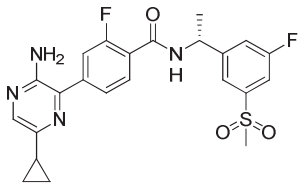
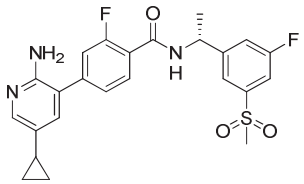
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida			7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 5.36 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.65 -2.51 (m, 3H), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H)
279		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	455.2	0.6	^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 - 7.70 (m, 2 H), 7.66 - 7.50 (m, 2 H), 7.34 - 7.22 (m, 1 H), 7.19 - 7.12 (m, 1 H), 7.12 - 7.04 (m, 1 H), 6.98 - 6.83 (m, 1 H), 5.18 - 5.04 (m, 1 H), 4.03 - 3.87 (m, 2 H), 3.83 - 3.67 (m, 2 H), 3.54 - 3.40 (m, 2 H), 2.92 -

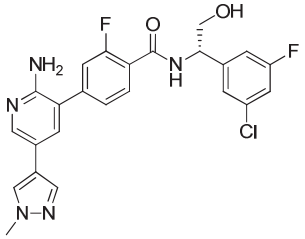
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					2.78 (m, 1 H), 1.89 -1.66 (m, 4 H)
280		(S)-4-(3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	451.1	0.66	N/ A
281		(S)-4-(3-amino-6-ciclopropil-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-	471.2	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (m, 1 H), 7.91 - 7.87 (m, 2 H), 7.87 - 7.78 (m, 2 H), 7.68 - 7.64 (m, 2 H),

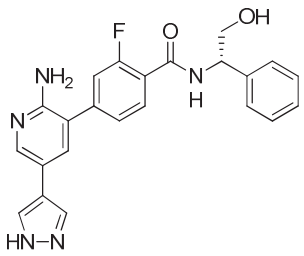
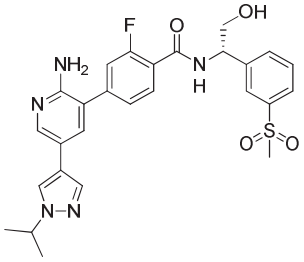
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		hidroxi-1-(3-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida			7.64 - 7.57 (m, 1 H), 5.30 (m, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 2.05 (m, 1 H), 0.93 (m, 2 H).
282		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	464.1	0.60	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.81 (m 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 3.84 - 3.69 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H)

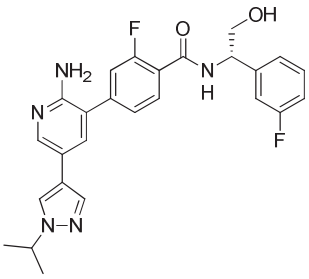
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
283		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-(m-tolil)-etil)-benzamida	460.1	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 7.87 (m 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.22 - 7.08 (m, 3 H), 7.01 (m, 1 H), 5.1 (m, 1 H), 3.82 - 3.68 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H).
284		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-(3-(metil-	524.3	0.51	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (m, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 7.87 (m 1 H), 7.81 (m, 2 H), 7.76 (m, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 5.21 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 3.76

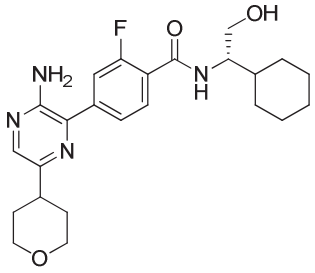
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida			(s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H).
285		4-(3-amino-6-ciclo-propil-pirazin-2-il)-N-(3-cloro-5-(metil-sulfonil)-bencil)-2-fluoro-benzamida	475.0	0.78	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 - 7.84 (m, 3 H), 7.87 (m 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.67 (m, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 4.09 (m, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 2.05 (m, 1 H), 0.92 (s, 4 H).
286		4-(3-amino-6-ciclo-propil-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(3-fluoro-5-	459.2	0.75	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 - 7.84 (m, 2 H), 7.83 (m 1 H), 7.70 - 7.57 (m, 3 H), 7.51 (m, 1 H), 4.71 (m, 2 H), 3.16 (s, 3 H),

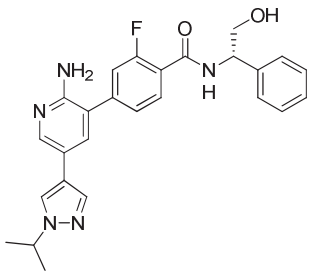
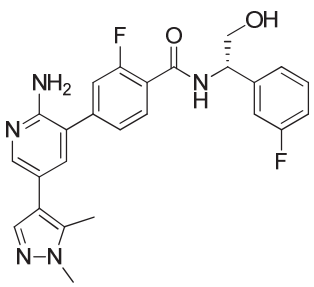
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		(metil-sulfonil)-bencil)-benzamida			2.04 (m, 1 H), 0.91 (s, 4 H)
287		(R)-4-(3-amino-6-ciclopropil-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida	473.3	0.775	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.82 (m, 2 H) 7.80-7.72 (m, 1 H) 7.68-7.51 (m, 4 H) 5.32 (q, J = 7.04 Hz, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 2.13-1.99 (m, 1 H) 1.61 (d, J = 7.04 Hz, 3 H)1.00-0.87 (m, 4 H)
288		(R)-4-(2-amino-5-ciclopropil-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-	472.3	0.682	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.97 (d, J = 6.26 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.80 (t, J = 7.63 Hz, 1 H), 7.72

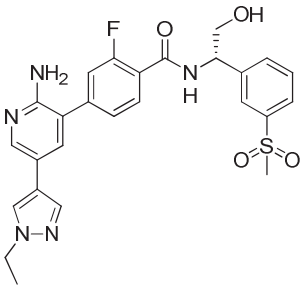
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fluoro-5-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida			(dd, J = 11.93, 2.15 Hz, 2 H) 7.63 (dt, J = 7.83, 1.76 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 9.39 Hz, 1 H), 7.45-7.35 (m, 2 H), 5.40-5.25 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.03-1.88 (m, 1 H), 1.61 (d, J = 7.04 Hz, 3 H), 1.07-0.97 (m, 2 H), 0.80-0.69 (m, 2 H)
289		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-	484.2	0.68	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (m, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 7.88 (m 2 H), 7.48 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 5.12 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.87 (m, 2 H).

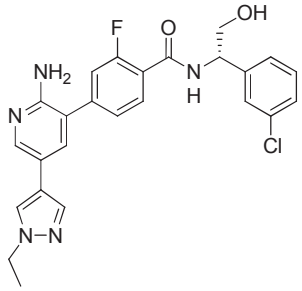
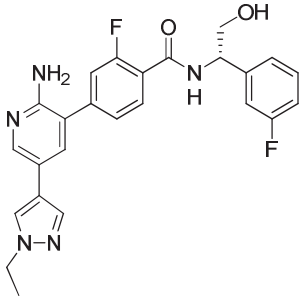
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			
290		(S)-4-(2-amino-5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	418.2	0.53	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.24-8.15 (m, 2 H) 8.06 (s, 2 H) 7.91 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.54-7.22 (m, 7 H) 5.22 (t, J = 6.06 Hz, 1 H) 3.96-3.77 (m, 2 H)
291		(S)-4-(2-amino-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-	538.3	0.601	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.17 (s, 3 H) 8.04 (s, 1 H) 7.96-7.86 (m, 3 H) 7.80 (d, J = 7.83 Hz, 1 H)

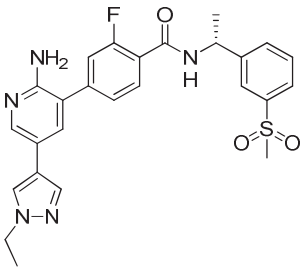
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-(3-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida			7.70-7.61 (m, 1 H) 7.54-7.42 (m, 2 H) 5.31 (t, J = 5.67Hz, 1 H) 4.56 (dt, J = 13.30, 6.65 Hz, 1 H) 4.08-3.74 (m, 2 H) 3.12 (s, 4 H) 1.52 (d, J = 6.65 Hz, 6 H)
292		(S)-4-(2-amino-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	478.2	0.698	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.08 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.00 (br. s., 1 H) 7.87-7.72 (m, 2 H) 7.42-7.35 (m, 2 H) 7.33-7.23 (m, 1 H) 7.16 (d, J = 7.43 Hz, 1 H) 7.09 (d, J = 10.17 Hz, 1 H) 6.93 (t, J=8.41 Hz, 1 H) 4.46

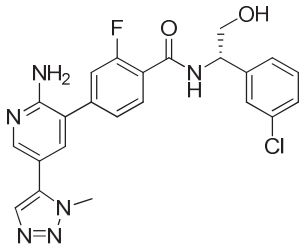
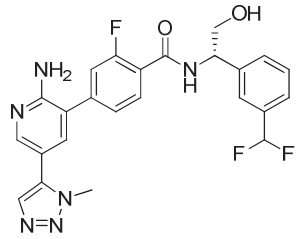
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					(quinteto, J = 6.65 Hz, 1 H) 5.13 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.92-3.58 (m, 2 H) 1.42 (d, J = 6.65 Hz, 6 H)
293		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	444.1	0.74	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.72 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.58 (dt, J = 2.5, 11.4 Hz, 2H), 3.01 -2.90 (m, 1H), 1.97 -1.75 (m, 9H), 1.75 -1.64 (m, 2H), 1.38 -1.09 (m, 5H)

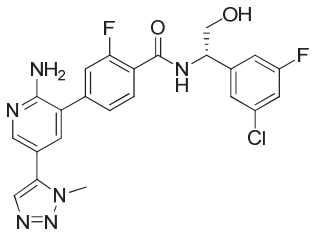
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
294		(S)-4-(2-amino-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	466.2	0.655	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.65-8.47 (m, 1 H) 8.13-8.02 (m, 3 H) 7.89-7.71 (m, 2 H) 7.47-7.10 (m, 7H) 5.23-5.05 (m, 1 H) 4.47 (spt, J = 6.65 Hz, 1 H) 3.92-3.68 (m, 2 H) 1.43 (d, J = 6.65 Hz, 6 H)
295		(S)-4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-fenil)-2-	464.1	0.59	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.00 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 7.96 - 7.86 (m, 2 H) 7.65 (s, 1 H) 7.53 - 7.43 (m, 2 H) 7.42 - 7.33 (m, 1 H) 7.25 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.17 (d, J = 10.17 Hz, 1 H)

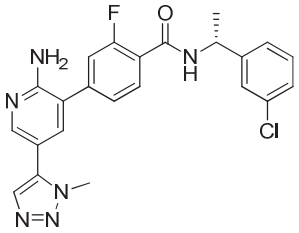
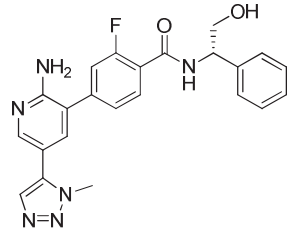
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		hidroxi-etil)-benzamida			7.02 (td, J = 8.41, 1.96 Hz, 1 H) 5.22 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.84 (s, 5 H) 2.40 (s, 3 H)
296		(S)-4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-(3-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida	524.3	0.55	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20-8.15 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.96-7.87 (m, 3 H) 7.80 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.70-7.60 (m, 1 H) 7.54-7.42 (m, 2 H) 5.31 (t, J = 5.48 Hz, 1 H)) 4.22 (q, J = 7.30 Hz, 2 H) 4.05-3.77 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 1.48 (t, J = 7.24 Hz, 3 H)

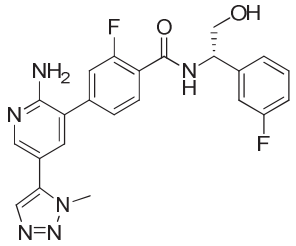
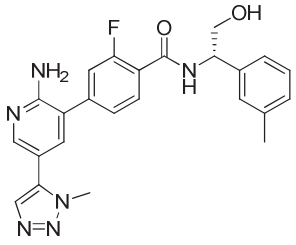
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
297		(S)-4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	480.3/ 482.3	0.687	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.08 (s, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 7.89-7.76 (m, 2 H) 7.47-7.33 (m, 3 H) 7.31-7.13 (m,3 H) 5.11 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 4.14 (q, J = 7.30 Hz, 2 H) 3.93-3.58 (m, 2 H) 1.40 (t, J = 7.43 Hz, 3 H)
298		(S)-4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-fenil)-2-	464.3	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19-8.14 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 7.95-7.87 (m, 2 H) 7.52-7.44 (m, 2 H) 7.38 (td, J = 7.83, 5.87 Hz, 1 H) 7.25 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.18 (d, J = 10.17

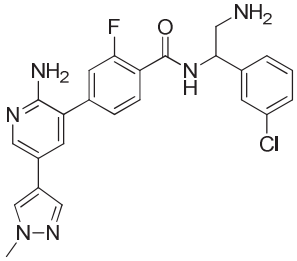
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		hidroxi-etilo) benzamida			Hz, 1 H) 7.02 (td, J=8.41, 1.96 Hz, 1 H) 5.22 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 4.22 (q, J = 7.43 Hz, 2 H) 4.01-3.67 (m, 2 H) 1.48 (t, J = 7.43 Hz, 3 H)
299		(R)-4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-(metil-sulfonil)-fenil)-etilo) benzamida	508.3	0.624	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06 (s, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.83-7.65 (m, 4 H) 7.60-7.50 (m, 1 H) 7.42-7.32 (m, 2 H) 5.26 (q, J = 6.52 Hz, 1 H) 4.12 (q, J = 7.04 Hz, 2 H) 3.03 (s, 3 H) 1.59-1.47 (m, 3 H) 1.43-1.32 (m, 3 H)

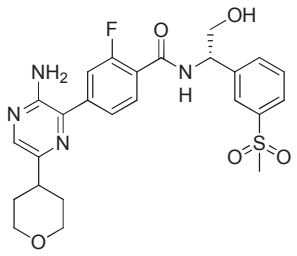
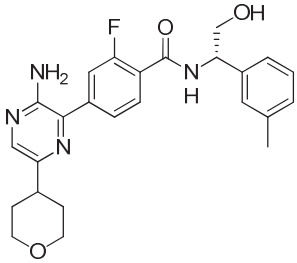
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
300		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	467.2	0.61	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.2 (m, 1 H), 7.95 - 7.81 (m, 3 H), 7.48 (m, 3 H), 7.35 - 7.25 (m, 3 H), 5.19 (m, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 3.86 (m, 2 H)
301		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-(difluoro-metil)-5-	483.2	0.58	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.85 - 8.72 (m, 1H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 3H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.57 -

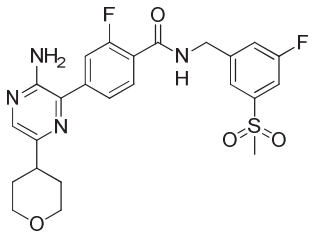
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			7.43 (m, 4H), 6.97 - 6.62 (m, 1H), 5.35 - 5.22 (m, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 3H), 4.01 - 3.82 (m, 2H)
302		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	485.2	0.62	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (m, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 7.80 (m, 3 H), 7.48 (m, 2 H), 7.3 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 5.19 (m, 1 H), 7.41 (s, 3 H), 3.87 (m, 2 H).

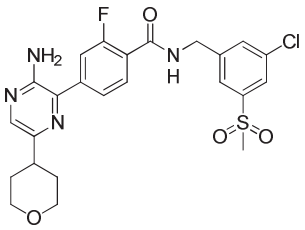
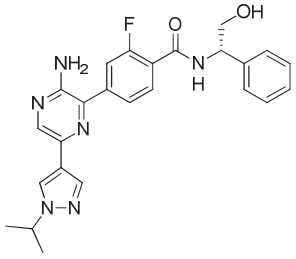
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
303		(R)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida	451.2	0.71	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.7 (m, 1 H), 8.11 (m, 1 H), 7.79 (m, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 7.29 - 7.12 (m, 3 H), 5.15 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 1.47 (m, 3 H).
304		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-	433.3	1.642	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (m, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 7.89 (m, 3 H), 7.5 - 7.39 (m 4 H), 7.39 - 7.22 (m, 2 H), 5.23 (m, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 3.87 (m, 2 H)

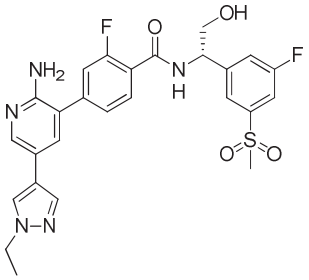
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		benzamida			
305		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	451.1	0.45	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (m, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 7.87 (m, 3 H), 7.45 (m, 2 H), 7.38 (m,1 H), 7.30 - 7.20 (m, 2 H), 7.02 (m, 1 H), 5.22 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 3.86 (m, 2 H
306		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-piridin-	447.1	0.58	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (m, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 7.85 (m, 3 H), 7.46 (m, 2 H), 7.24 (m, 3 H), 7.21 (m, 1 H),

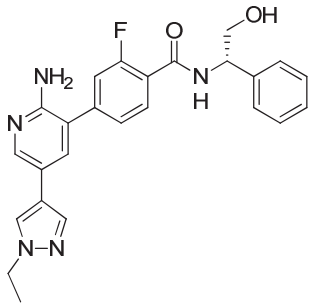
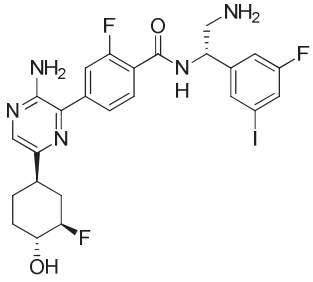
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-(m-tolil)-etil)-benzamida			5.19 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 3.84 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H)
307		N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzamida	465.2	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.35 (m, 5 H), 5.4 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.38 (m, 2 H)

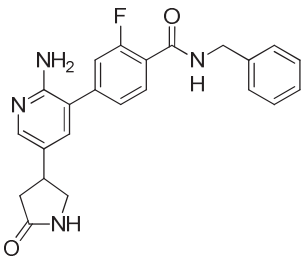
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
308		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-(3-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida	515.3	0.575	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05 (s, 1 H) 7.94-7.76 (m, 4 H) 7.73-7.58 (m, 3 H) 5.35-5.25 (m, 1 H) 4.05 (dd, J = 11.54, 2.15 Hz, 2 H) 3.97-3.84 (m, 2 H) 3.64-3.49 (m, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 3.01-2.88 (m, 1 H) 1.97-1.75 (m, 4 H) 1.15 (d, J = 5.87 Hz, 1 H)
309		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-	451.1	0.695	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD)) δ ppm 7.83-7.68 (m, 2 H) 7.63-7.42 (m, 2 H) 7.20-7.07 (m, 3 H) 7.00 (d, J = 7.04 Hz, 1 H) 5.08 (t, J = 6.06 Hz, 1 H)

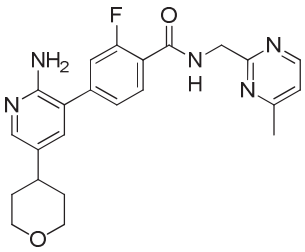
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		1-(m-tolil)-etil)-benzamida			4.07-3.88 (m, 2 H) 3.83-3.64 (m, 2 H) 3.48 (td, J = 11.44, 2.54 Hz, 2 H) 2.96-2.74 (m, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 1.89-1.63 (m, 4 H)
310		4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(3-fluoro-5-(metil-sulfonil)-bencil)-benzamida	503.2	0.682	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD)) δ ppm 7.98-7.80 (m, 3 H) 7.71 (dd, J = 8.02, 1.37 Hz, 1 H) 7.67-7.59 (m, 2 H) 7.51 (d, J = 9.00 Hz, 1 H) 4.71 (s, 2 H) 4.10-3.99 (m, 2 H) 3.57 (td, J = 11.44, 2.54 Hz, 2 H) 3.15 (s, 3 H) 3.01-2.87 (m, 1 H) 1.98-1.74 (m, 5 H)

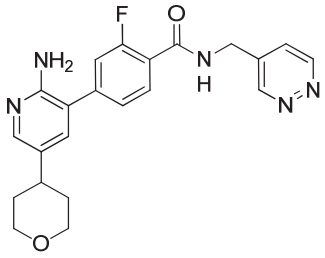
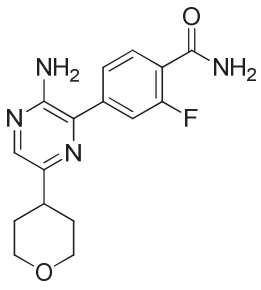
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
311		4-(3-amino-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(3-cloro-5-(metil-sulfonil)-bencil)-2-fluoro-benzamida	519.3	0.736	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 - 7.84(m, 4 H) 7.79 – 7.57(m, 3 H) 4.70 (s, 2 H) 4.09 - 3.98 (m, 2 H) 3.57 (td, J = 11.64, 2.54 Hz, 2 H) 3.15 (s, 3 H) 3.00 – 2.87 (m, 1 H) 1.97 – 1.76 (m, 4 H)
312		(S)-4-(3-amino-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-	461.3	0.75	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.17 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.83-7.75 (m, 1 H) 7.67-7.54 (m, 2 H) 7.38-7.31 (m, 2 H) 7.27 (t, J = 7.63 Hz, 2 H) 7.22-7.14(m, 1 H) 5.13

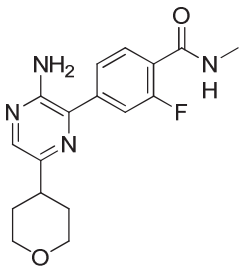
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
		benzamida			(t, J = 6.06 Hz, 1 H) 4.47 (septeto, J = 6.72 Hz, 1 H) 3.85-3.69 (m, 2 H) 1.43 (d, J = 6.65 Hz, 6 H)
313		(R)-4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida	526.3	0.653	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.99 (d, J = 6.26 Hz, 1 H), 8.16 (s, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 7.94-7.78 (m, 3 H) 7.63 (dt, J = 7.83, 1.76 Hz, 1 H) 7.56 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 7.51-7.42 (m, 2 H) 5.40-5.26 (m, 1 H) 4.22 (q, J = 7.17 Hz, 2 H) 3.16 (s, 3 H) 1.62 (d, J = 7.04 Hz, 3 H) 1.52-1.41 (m, 3 H)

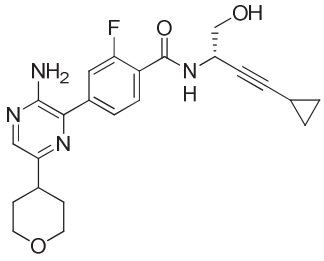
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
314		(S)-4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	446.3	0.616	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.10-8.05 (m, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 7.87-7.73 (m, 2 H) 7.44-7.10 (m, 7H) 5.30-4.94 (m, 1 H) 4.13 (q, J = 7.17 Hz, 2 H) 3.89-3.54 (m, 2 H) 1.39 (t, J = 7.24 Hz, 3 H)
315		N-((S)-2-amino-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-	612.1	0.66	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.81 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.46 (m, 3H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.09 (m, 1H), 3.67 - 3.45

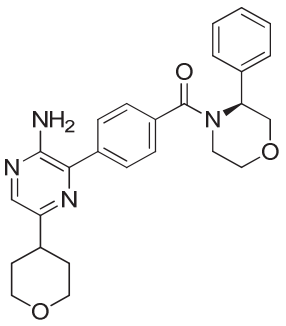
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida			(m, 1H), 2.99 -2.85 (m, 2H), 2.75 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.28 -2.08 (m, 1H), 2.06 -1.88 (m, 1H), 1.87 -1.64 (m, 2H), 1.56 (dq, J = 3.3, 13.0 Hz, 1H), 1.46 -1.29 (m, 1H)
316		4-(2-amino-5-(5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida	405.2	0.54	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 7.97 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.93-7.83 (m, 2 H), 7.49-7.31 (m, 6 H), 7.30-722 (m, 1 H),4.64-4.57 (m, 2 H), 3.82-3.68 (m, 2 H),3.46-3.38 (m, 1 H), 2.76-2.65 (m, 1 H), 2.56-2.44 (m, 1 H)

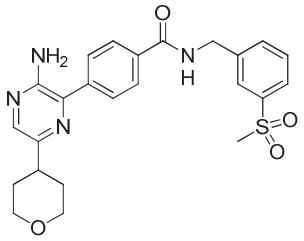
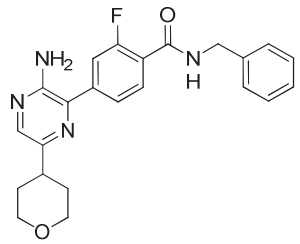
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
317		4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((4-metil-pirimidin-2-il)-metil)-benzamida	422.3	0.51	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 2H), 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.78 - 4.82 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 11.2, 2.9 Hz, 2H), 3.55 (td, J = 11.4, 2.5 Hz, 2H), 2.81 -2.95 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.69 -1.89 (m, 4H)

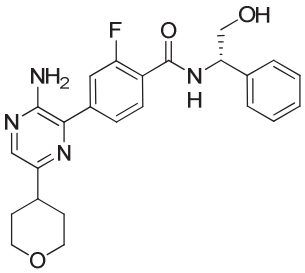
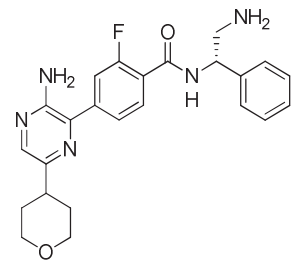
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
318		4-(2-amino-5-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(piridazin-4-il-metil)-benzamida	408.2	0.42	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 - 9.11 (m, 2 H), 9.08 - 8.98 (m, 1 H), 7.96 - 7.76 (m, 3 H), 7.69 - 7.44 (m, 3 H), 7.40 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1 H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.02 - 3.77 (m, 3 H), 3.37 (dt, J = 2.7, 11.3 Hz, 2 H), 2.77 (s, 1 H), 1.78 -1.54 (m, 4 H)
319		4-(3-amino-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	317.2	0.45	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 7.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 11.9, 1.4 Hz, 1H), 4.05 (dd,

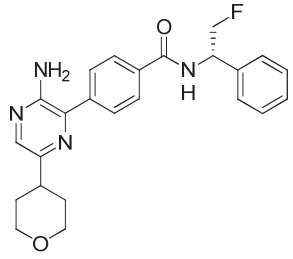
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					J = 11.3, 2.3 Hz, 3H), 3.57 (td, J = 11.5, 2.7 Hz, 3H), 2.89 - 3.01 (m, 1H), 1.77 -1.97 (m, 6H)
320		4-(3-amino-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-metil-benzamida	331.2	0.49	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 7.83 - 7.91 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 11.7, 1.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 2H), 3.57 (td, J = 11.5, 2.7 Hz, 2H), 2.88 - 3.01 (m, 4H), 1.74 -1.96 (m, 4H)

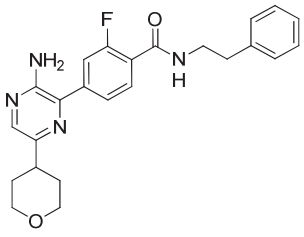
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
321		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(4-ciclopropil-1-hidroxi-but-3-in-2-il)-2-fluoro-benzamida	425.1	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO)) δ ppm 0.47 - 0.55 (m, 2 H) 0.64 - 0.73 (m, 2 H) 1.21 -1.30 (m, 1 H) 1.62 -1.73 (m, 4 H) 2.72 -2.86 (m, 1 H) 3.30 - 3.41 (m, 2 H) 3.45 (d, J = 6.26 Hz, 3 H) 3.87 (d, J = 10.96 Hz, 2 H) 4.66 (q, J = 6.65 Hz, 1 H) 7.52 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 7.55 - 7.59 (m, 1 H) 7.61 - 7.68 (m, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.35 - 8.42 (m, 1 H)

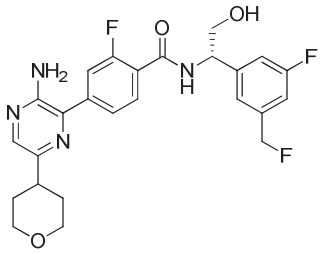
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
322		(S)(4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-fenil)(3-fenil-morfolino)-metanona	445.3	0.7	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 7.77 - 7.88 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (br. s., 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 4.54 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.95 - 4.11 (m, 3H), 3.88 (br. s., 1H), 3.68 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 11.4, 2.5 Hz, 2H), 3.34 - 3.41 (m, 1H), 2.85 - 3.01 (m, 1H), 1.73 -1.99 (m, 4H)

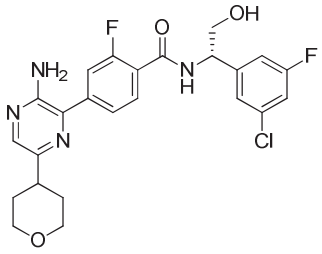
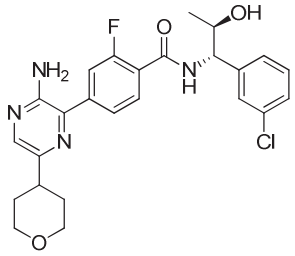
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
323		4-(3-amino-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(3-(metil-sulfonil)-bencil)-benzamida	467.3	0.58	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.83 - 7.91 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.67 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.99 - 4.10 (m, 2H), 3.57 (td, J = 11.3, 2.7 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.90 - 3.03 (m, 1H), 1.78 -1.99 (m, 4H)
324		4-(3-amino-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-	407.2	0.73	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.76 - 7.51 (m, 2 H), 7.32 (m, 4 H), 7.23 (m, 1 H), 6.11

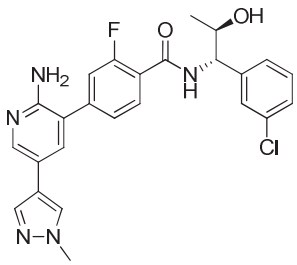
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		bencil-2-fluoro-benzamida			(s, 1 H), 4.47 (m, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.26 (m, 1H), 2.78 (m, 1 H), 1.71 (m, 4 H)
325		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	473.2	0.61	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.78 - 7.51 (m, 5 H), 6.12 (s, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 1.73 (m, 4 H)
326		(S)-N-(2-amino-1-fenil-etil)-4-(3-amino-6-(tetra-	436.3	0.59	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 7.90 (s, 1 H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 1.4,

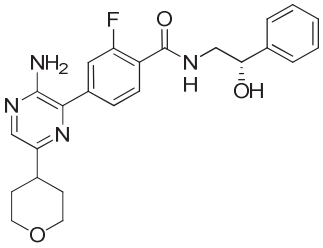
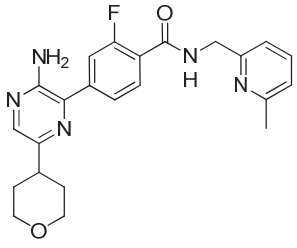
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		hidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida			8.0 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J = 1.2, 11.7 Hz, 1 H), 7.49 - 7.36 (m, 4 H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.20 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.05 (dd, J = 2.9, 11.2 Hz, 2 H), 3.58 (dt, J = 2.3, 11.7 Hz, 2 H), 3.08 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.94 (s, 1 H), 2.00 -1.77 (m, 4 H).
327		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-fluoro-1-fenil-etil)-	421.1	0.72	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 9.8 Hz, 3 H), 7.40 - 7.32 (m, 2 H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.26 - 7.18 (m, 1

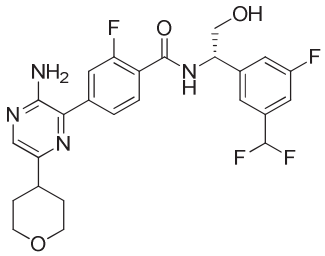
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		benzamida			H), 5.41 (dd, J = 7.4, 15.7 Hz, 1 H), 4.71 - 4.66 (m, 1 H), 4.62 - 4.53 (m, 1 H), 4.00 - 3.89 (m, 2 H), 3.48 (dt, J = 2.7, 11.5 Hz, 2 H), 2.92 -2.74 (m, 1 H), 1.88 -1.68 (m, 4 H).
328		4-(3-amino-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-fenetil-benzamida	421.2	0.77	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.70 - 7.51 (m, 3 H), 7.35 -7.12 (m, 4 H), 6.10 (s, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.53 - 3.35 (m, 4 H), 2.82 (m, 2 H), 1.72 (m, 4 H)

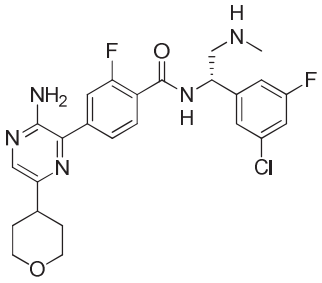
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
329		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	487.2	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.2, 11.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 2.3, 11.3 Hz, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.58 (dt, J = 2.5, 11.4 Hz, 2H), 3.00 -2.90 (m, 1H), 1.98 -1.79 (m, 4H).

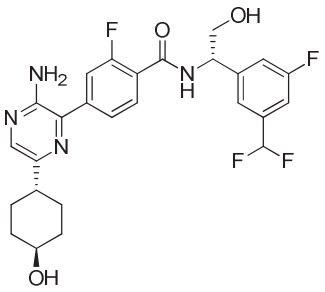
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
330		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	489.1	0.74	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.09 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 1.88 (m, 4H)
331		4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-((1S,2R)-1-(3-cloro-fenil)-2-	485.1	0.76	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (br. s., 1H), 7.94 - 7.77 (m, 2H), 7.74 - 7.59 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 4.14

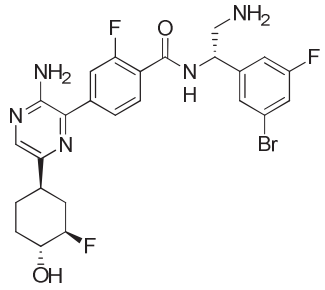
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		hidroxi-propil)-2-fluoro-benzamida			(quinteto, J = 6.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 3.6, 11.5 Hz, 2H), 3.66 - 3.51 (m, 2H), 2.95 (ddd, J = 3.5, 7.9, 15.4 Hz, 1H), 2.02 -1.75 (m, 4H), 1.30 -1.13 (m, 3H)
332		4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-((1S,2R)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-propil)-2-fluoro-benzamida	480.1	0.66	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 2H), 7.55 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.23 (m, 3H), 5.48 (s, 1H), 4.99 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.29 - 1.11 (m, 3H)

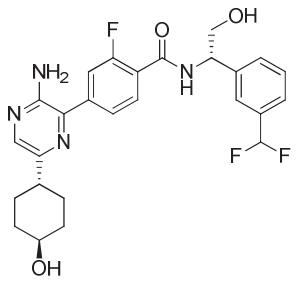
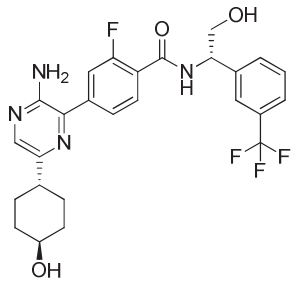
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
333		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida	437.2	0.61	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.76 - 7.53 (m, 3 H), 7.48 - 7.20 (m, 6 H), 6.11 (s, 2 H), 5.54 (d, J = 4 Hz, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.58 - 3.28 (m, 4 H), 2.82 (m, 1 H), 1.71 (m, 4 H)
334		4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((6-metil-piridin-2-il)-metil)-	422.2	0.46	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.70 - 7.57 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 4.62 (m, 2 H), 3.90 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.72 (m, 4 H)

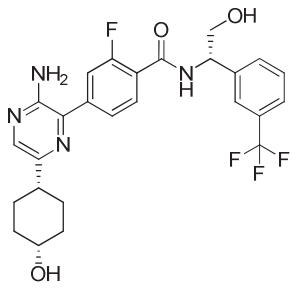
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		benzamida			
335		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-(difluoro-metil)-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	505.1	0.73	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 - 7.79 (m, 2H), 7.77 - 7.58 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.58 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.25 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.95 - 3.76 (m, 2H), 3.57 (dt, J = 2.3, 11.5 Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.00 -1.75 (m, 4H)

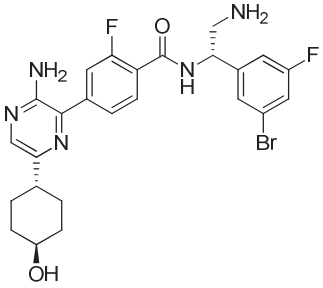
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
336		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	502.2	0.69	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 2H), 5.33 (dd, J = 5.2, 9.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.60 (dt, J = 2.2, 11.7 Hz, 2H), 3.14 -2.86 (m, 3H), 2.54 -2.43 (m, 3H), 1.99 -1.79 (m, 4H)

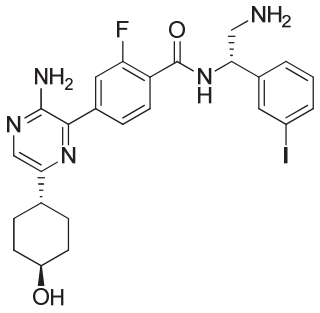
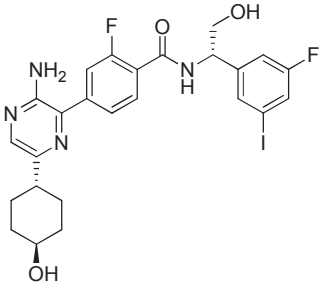
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
337		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-(difluoro-metil)-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	519.2	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.76 (br. s., 1H), 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.74 - 7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.59 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.26 (m, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 8H), 3.89 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 2.64 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.12 -1.88 (m, 4H), 1.75 -1.56 (m, 2H), 1.50 -1.32 (m, 2H).

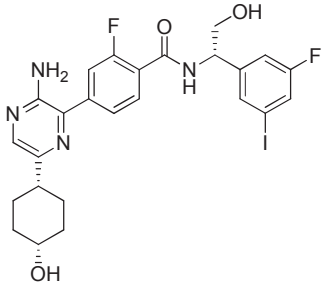
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
338		N-((S)-2-amino-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	564.0/ 566.1	0.62	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) d = 7.96 - 7.82 (m, 2H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.24 (m, 1H), 3.74 - 3.55 (m, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 2.84 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.27 (td, J = 3.1, 6.0 Hz, 1H), 2.14 -1.96 (m, 1H), 1.96 -1.73 (m, 2H), 1.64 (dq, J = 2.9, 13.0 Hz, 1H), 1.56 -1.39 (m, 1H)

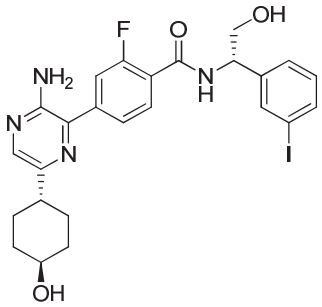
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
339		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-(difluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	501.1	0.65	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.84 - 7.69 (m, 1H), 7.63 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 1H), 6.91 - 6.44 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.25 - 5.10 (m, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 2H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 2.67 -2.43 (m, 1H), 2.03 -1.78 (m, 4H), 1.68 -1.44 (m, 2H), 1.42 -1.25 (m, 2H)
340		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-	519.2	0.71	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.86 (br. s., 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m,

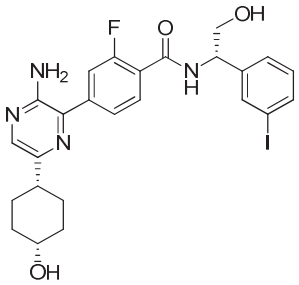
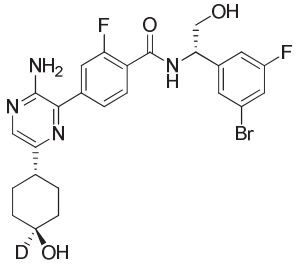
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		N-((S)-2-hidroxi-1-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-etil)-benzamida			2H), 7.66 - 7.54 (m, 3H), 5.30 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 2H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 2.77 -2.60 (m, 1H), 2.18 -2.05 (m, 2H), 2.02 -1.89 (m, 2H), 1.80 -1.60 (m, 2H), 1.51 -1.34 (m, 2H)
341		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-(trifluoro-metil)-	519.2	0.74	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.86 (br. s., 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.82 - 7.71 (m, 2H), 7.70 - 7.56 (m, 3H), 5.36 - 5.24 (m, 1H), 4.04 (br. s., 2H), 3.96 - 3.81 (m, 1H), 2.80 -2.66 (m,

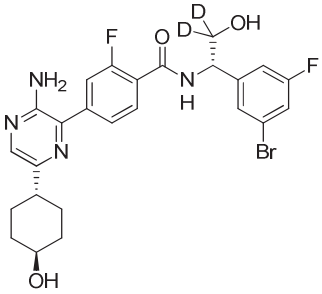
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fenil)-etil)-benzamida			1H), 2.14 -2.00 (m, 2H), 1.90 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.77 -1.65 (m, 4H)
342		N-((S)-2-amino-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	546.1/ 548.1	0.66	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.5, 12.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (td, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 5.55 - 5.40 (m, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 2.72 -2.54 (m, 2H), 2.06 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.99 -1.87 (m, 2H), 1.76 -1.56 (m,

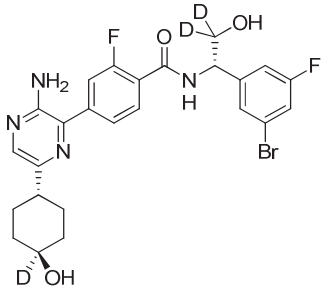
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					2H), 1.49 -1.31 (m, 2H)
343		N-((S)-2-amino-1-(3-yodo-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	576.2	0.65	N/ A
344		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-	595.1	0.73	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.76 (br. s., 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.73 - 7.55 (m, 3H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.5 Hz, 1H),

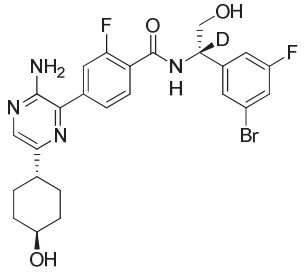
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida			5.49 (m, 1H), 5.23 - 5.11 (m, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 2H), 3.69 - 3.53 (m, 1H), 2.72 -2.57 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.44 (m, 2H).
345		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	595.2	0.76	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75 (br. s., 1H), 7.95 - 7.79 (m, 2H), 7.77 - 7.58 (m, 3H), 7.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.85 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.88

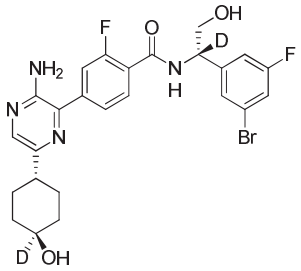
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					(m, 2H), 1.77 -1.59 (m, 4H)
346		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-yodo-fenil)-etil)-benzamida	577.1	0.7	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (br. s., 1H), 7.92 - 7.77 (m, 3H), 7.71 - 7.56 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.5 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.46 (m, 2H).

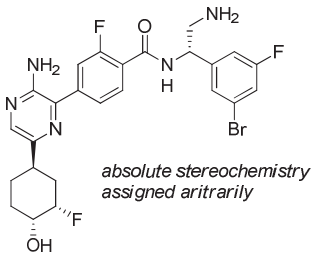
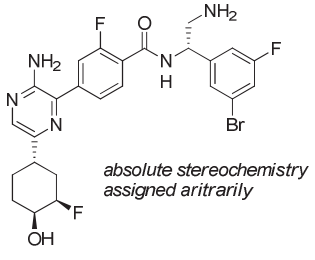
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
347		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-(3-yodo-fenil)-etil)-benzamida	577.4	0.76	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.74 (br. s., 1H), 7.91 - 7.76 (m, 3H), 7.76 - 7.56 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.84 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.72 (m, 4H)
348		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-deuterido-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-	548.1	0.71	^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.93 - 7.79 (m, 2H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 - 7.14 (m, 2H), 5.18 (t, J

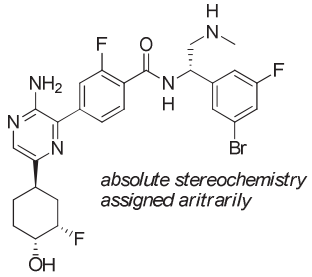
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			= 5.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 2.70 -2.55 (m, 1H), 2.06 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.76 -1.58 (m, 2H), 1.48 -1.35 (m, 2H)
349		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxilo, 2,2-di-deuterido-	549.1/ 551.0	0.71	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 - 8.56 (m, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.23 - 7.03 (m, 2H), 5.07 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.68 (m, 0.15H), 3.59 - 3.41 (m, 1H), 2.67 -2.44 (m, 1H), 2.05 -1.79 (m,

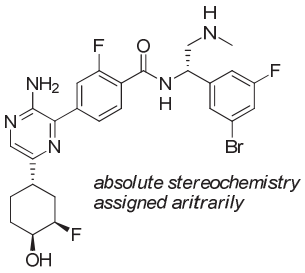
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		etil)-2-fluoro-benzamida			2H), 1.57 (dq, J = 2.7, 13.0 Hz, 2H), 1.39 -1.24 (m, 2H)
350		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-deuterido-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxilo, 2,2-di-deuterido-etil)-2-fluoro-benzamida	550.0/ 552.1	0.71	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.64 (br. s., 1H), 7.82 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22 - 7.03 (m, 2H), 5.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 0.15H), 2.63 -2.45 (m, 1H), 2.05 -1.78 (m, 2H), 1.66 -1.46 (m, 2H), 1.39 -1.20 (m, 2H)

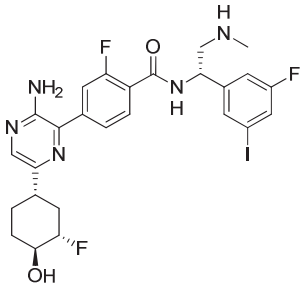
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
351		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxilo, 1-deuterido-etil)-2-fluoro-benzamida	548.1/ 550.1	0.72	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.73 -1.60 (m, 2H), 1.48 -1.36 (m, 2H)

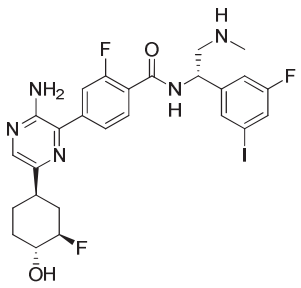
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
352		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-deuterido-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxilo, 1-deuterido-etil)-2-fluoro-benzamida	549.1/ 551.0	0.72	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.76 (br. s., 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.73 - 7.55 (m, 3H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.23 - 5.11 (m, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 2H), 3.69 - 3.53 (m, 1H), 2.72 -2.57 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.44 (m, 2H).

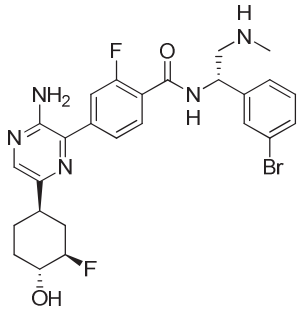
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
353	 *absolute stereochemistry assigned aritrarily*	N-((S)-2-amino-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	564.1/ 566.3	0.61	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.97 - 7.82 (m, 2H), 7.77 - 7.58 (m, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.56 (m, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 3H), 3.10 -2.94 (m, 1H), 2.31 -2.14 (m, 1H), 2.09 -1.78 (m, 4H), 1.77 -1.60 (m, 1H)
354	 *absolute stereochemistry assigned aritrarily*	N-((S)-2-amino-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-4-(3-amino-	564.2.1 / 566.2	0.62	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2,

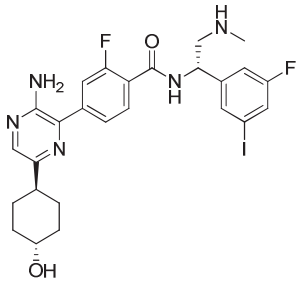
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		6-((1S,3R, 4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida			11.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 - 3.46 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 2.98 -2.82 (m, 1H), 2.21 -2.05 (m, 1H), 1.97 -1.70 (m, 4H), 1.69 -1.49 (m, 1H)
355	 *absolute stereochemistry assigned aritrarily*	4-(3-amino-6-((1R,3S, 4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-	578/ 580.1	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.88 - 7.69 (m, 3H), 7.62 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H),7.23 (dd, J = 9.0, 14.9 Hz, 2H),

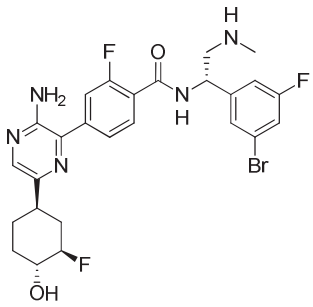
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida			5.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.49 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 3.00 -2.85 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.14 (dt, J = 3.9, 10.8 Hz, 1H), 1.99 -1.71 (m, 4H), 1.70 -1.49 (m, 1H)
356	 absolute stereochemistry assigned aritrarily	4-(3-amino-6-((1S,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-	578/ 580.2	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2, 12.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (td, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.55 - 5.40 (m, 1H), 3.67 -

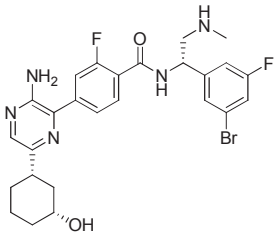
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida			3.50 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 2.99 -2.84 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.97 -1.69 (m, 5H), 1.68 -1.50 (m, 1H)
357		4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-benzamida	626.1	0.68	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.14 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.45 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.81 -2.66 (m, 4H), 2.25 -2.09 (m,

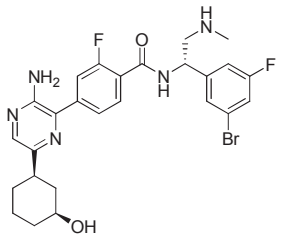
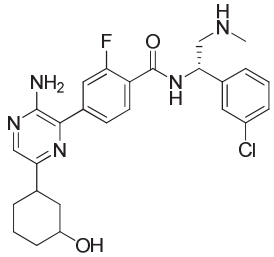
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					1H), 2.04 -1.88 (m, 1H), 1.87 -1.63 (m, 2H), 1.64 -1.30 (m, 2H)
358		4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-benzamida	626.1	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 - 7.84 (m, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 5.56 (dd, J = 5.5, 9.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.25 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 2.89 -2.74 (m, 4H), 2.33 -2.19 (m, 1H), 2.05 (br. s., 1H), 1.96 - 1.73 (m, 2H), 1.73

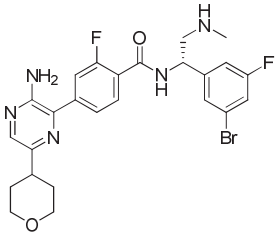
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					-1.56 (m, 1H), 1.55 -1.40 (m, 1H)
359		4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	560.2/ 562.2	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.53 (m,2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 5.56 (dd, J = 5.5, 9.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.24 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 2.87 -2.74 (m, 4H), 2.34 -2.19 (m, 1H), 2.14 -1.97 (m, 1H), 1.96 -1.75 (m, 2H), 1.73 -1.40 (m, 2H)

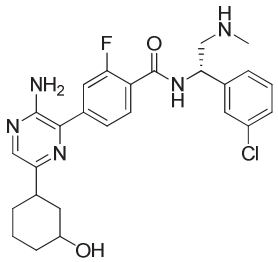
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
360		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-benzamida	608.1	0.68	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.71 (m, 3H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 3.52-3.71 (m, 1H), 2.88-3.08 (m, 2H), 2.62 (tt, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.66 (qd, J = 13.0, 2.9 Hz, 2H), 1.32-1.50 (m, 2H)

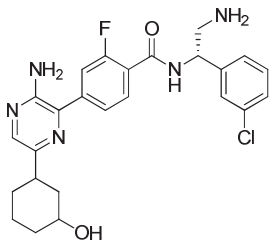
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
361		4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	578.2/ 580.1	0.65	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) d = 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.69 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.13 (m, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 1H), 3.46 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.80 -2.65 (m, 4H), 2.17 (br. s., 1H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.86 -1.64 (m, 2H), 1.65 -1.46 (m, 1H), 1.46 -1.29 (m, 1H)

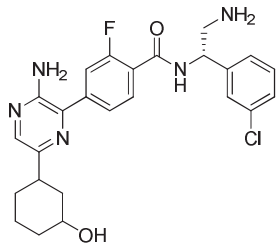
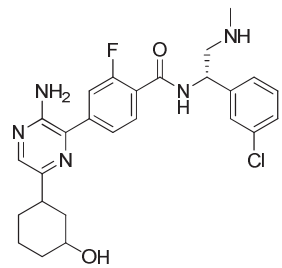
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
362	 *single enantiomer; cis on cyclohexyl group; absolute stereochemistry assigned arbitrarily*	4-(3-amino-6-((1S,3R)-3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	560/ 562	0.68	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.84 - 7.65 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H),5.73 - 5.49 (m, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.80 -2.71 (m, 1H), 2.24 -2.09 (m, 1H), 2.08 -1.76 (m, 3H), 1.63 -1.39 (m,3H), 1.39 -1.16 (m, 1H)

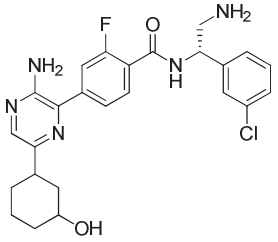
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
363	 *single enantiomer; cis on cyclohexyl group; absolute stereochemistry assigned arbitrarily*	4-(3-amino-6-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	560/ 562	0.67	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 8.01 - 7.86 (m, 2H), 7.81 - 7.55 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 1H), 5.71 - 5.51 (m, 1H), 3.80 - 3.46 (m, 3H), 2.84 (s, 4H), 1.91 (br. s., 4H), 1.63 -1.37 (m, 3H), 1.35 -1.13 (m, 1H)
364	 *single enantiomer; cis on cyclohexyl group; absolute stereochemistry unknown*	4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-	498.2	0.64	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 8.01 - 7.86 (m, 2H), 7.60 (s, 3H), 7.48 (s, 3H), 5.72 - 5.46 (m, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 1H),

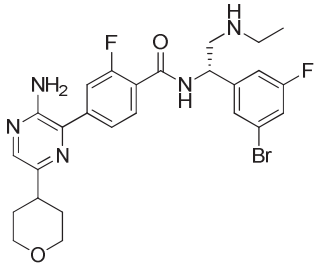
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida			3.65 - 3.49 (m, 2H), 2.84 (s, 4H), 2.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.08 -1.80 (m, 3H), 1.63 -1.39 (m, 3H), 1.33 -1.19 (m, 1H)
365		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	546/548	0.69	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.99 - 7.79 (m, 2H), 7.77 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37 - 7.07 (m, 2H), 5.41 - 5.21 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 3.8, 11.0 Hz, 2H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 2.98 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.99 - 1.66 (m, 4H)

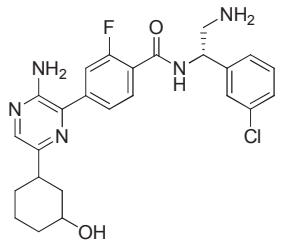
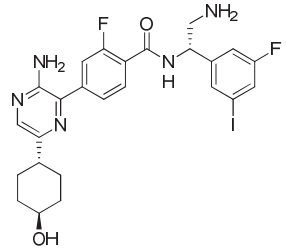
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
366	 *single enantiomer;* *cis on cyclohexyl group;* *absolute stereochemistry unknown*	4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	498.2	0.67	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.90 (s, 2H), 7.74 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.4, 11.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 5.69 - 5.47 (m, 1H), 3.70 (tt, J = 4.2, 11.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.81 -2.72 (m, 1H), 2.20 -2.11 (m, 1H), 2.03 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.96 -1.79 (m, 2H), 1.61 -1.42 (m, 3H), 1.34 -1.24 (m, 1H)

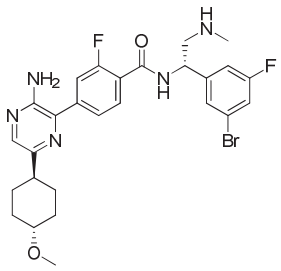
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
367	 *single enantiomer;* *cis on cyclohexyl group;* *absolute stereochemistry unknown*	N-((S)-2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	484.3	0.61	^{1}H RMN (500 MHz, ETANOL-d4) δ ppm 8.01 - 7.82 (m, 2H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 3H), 5.65 - 5.42 (m, 1H),3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 2.84 -2.73 (m, 1H), 2.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.97 -1.83 (m, 2H), 1.62 -1.41 (m, 3H), 1.34 -1.22 (m, 1H)

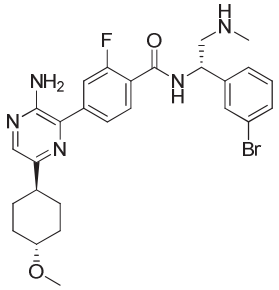
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
368	 *single enantiomer;* *cis on cyclohexyl group;* *absolute stereochemistry unknown*	N-((S)-2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	484	0.67	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.89 (s, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.47 (s, 3H), 5.62 - 5.43 (m, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 1H), 3.59 - 3.40 (m, 2H), 2.77 (br. s., 1H), 2.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.07 -1.77 (m, 3H), 1.65 -1.40 (m, 3H), 1.36 -1.16 (m, 1H)
369	 *single enantiomer;* *trans on cyclohexyl group;* *absolute stereochemistry unknown*	4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-	498	0.69	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.89 (s, 2H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.48 (s, 3H),

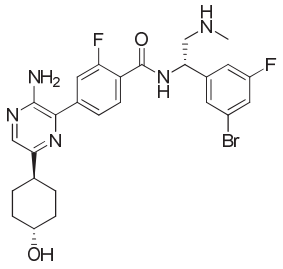
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida			5.67 - 5.50 (m, 1H), 4.18 (br. s, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.02 -1.74 (m, 5H), 1.70 -1.46 (m, 3H)
370	 *single enantiomer; trans on cyclohexyl group; absolute stereochemistry unknown*	N-((S)-2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	484.2	0.68	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.97 - 7.84 (m, 2H), 7.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 5.62 - 5.44 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.17 (br. s., 1H), 2.05 -1.72 (m, 5H), 1.68 -1.53 (m,

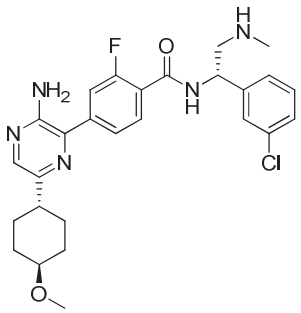
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					3H)
371		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(etil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	560, 562	0.72	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.87 - 7.71 (m, 2H), 7.67 - 7.53 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 5.52 - 5.36 (m, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 2H), 3.54 - 3.36 (m, 4H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 1.73 (br. s., 3H), 1.31 -1.18 (m, 3H)

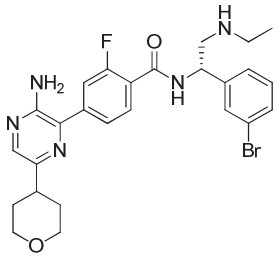
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
372	 *single enantiomer;* *trans on cyclohexyl group;* *absolute stereochemistry unknown*	N-((S)-2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	484.2	0.66	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.88 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 1.3, 11.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 5.59 - 5.43 (m, 1H), 4.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.00 -1.76 (m, 5H), 1.69 -1.55 (m, 3H)
373		N-((S)-2-amino-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-	594	0.66	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.47 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.4 Hz, 1H),

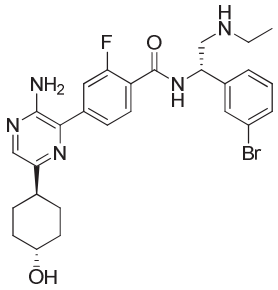
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida			5.50 - 5.38 (m, 1H), 3.68 - 3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.69 -2.54 (m, 1H), 2.14 -1.86 (m, 4H), 1.66 (dq, J = 2.9, 13.0 Hz, 2H), 1.50 -1.33 (m, 2H)
374		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-	574/ 576	0.76	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.91 (s, 2H), 7.76 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 5.36 - 5.25 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.12 -2.89 (m, 2H), 2.76 -2.59 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.32 -2.14 (m,

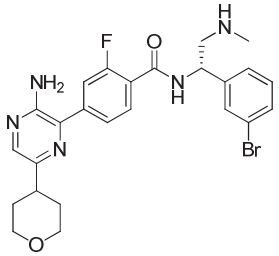
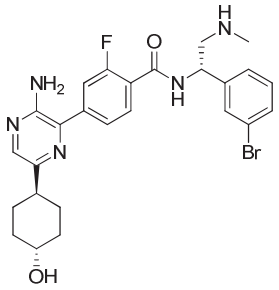
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fluoro-benzamida			2H), 2.06 -1.96 (m, 2H), 1.79 -1.61 (m, 2H), 1.44 -1.23 (m, 2H)
375		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	556/ 558	0.76	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.99 - 7.83 (m, 2H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.65 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 5.63 - 5.49 (m, 1H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.71 - 2.57 (m, 1H), 2.20 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.05 -1.94 (m, 2H), 1.65 (dq, J = 2.9, 13.0 Hz, 2H), 1.44 -1.25(m, 2H)

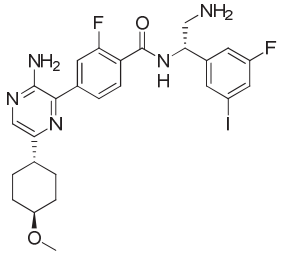
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
376		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	560/ 562	0.64	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.97 - 7.83 (m, 2H), 7.79 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 5.39 - 5.28 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.13 - 2.91 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.15 -1.88 (m, 4H), 1.69 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 13.6 Hz, 2H)

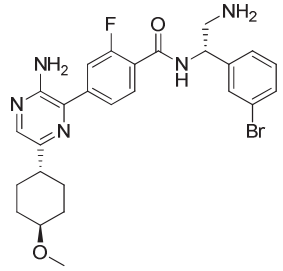
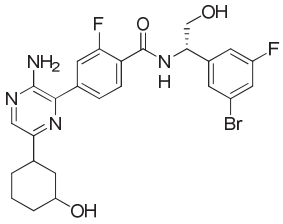
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
377		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	512.4	0.74	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 5.57 (dd, J = 5.3, 9.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.70 -2.60 (m, 1H), 2.20 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 1.47 -1.23 (m, 2H)

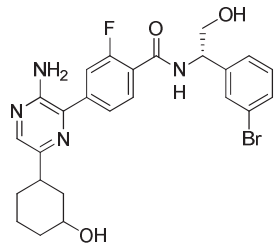
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
378		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-fenil)-2-(etil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	542/544	0.69	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42(s, 1H), 5.65 - 5.45 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.69 - 3.50 (m, 4H), 3.26 - 3.16 (m, 3H), 3.05 -2.87 (m, 1H), 1.85 (br. s., 4H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz,3H)

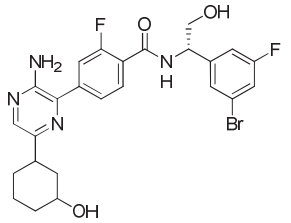
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
379		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-fenil)-2-(etil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	556/ 558	0.65	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.90 (s, 2H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.42 (s,1H), 5.67 - 5.49 (m, 1H), 3.68 - 3.52 (m, 3H), 3.47 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 3H), 2.71 -2.62 (m, 1H), 2.09 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

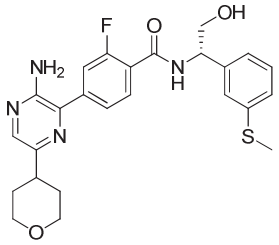
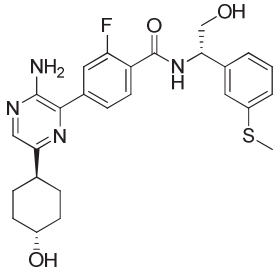
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
380		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	528/ 530	0.69	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.88 (s, 2H), 7.77 - 7.45 (m, 5H), 7.43 - 7.29 (m, 1H), 5.63 - 5.47 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 2.7, 11.3 Hz, 2H), 3.66 -3.48 (m, 4H), 3.04 -2.88 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.97 - 1.74 (m, 4H)
381		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-fenil)-2-	542/ 544	0.65	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.89 - 7.74 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.48 (dd, J=5.1, 9.4 Hz,

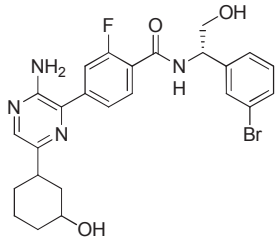
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida			1H), 3.60 - 3.41 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.61 -2.43 (m, 1H), 2.05 -1.76 (m, 4H), 1.57 (dq, J = 2.9, 13.0 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 13.7 Hz, 2H)
382		N-((S)-2-amino-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	608	0.77	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.77 - 7.51 (m, 4H), 7.37 - 7.21 (m, 1H), 5.59 - 5.32 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.37 (s, 3H),3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.73 -2.55 (m, 1H), 2.20 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.65

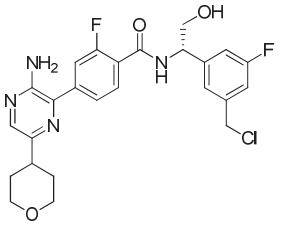
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					(dd, J = 2.7, 12.5 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 13.7 Hz, 2H)
383		N-((S)-2-amino-1-(3-bromo-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	542/ 544	0.73	NA
384	 *single enantiomer; cis on cyclohexane ring; absolute stereochemistry unknown*	4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-	547/ 549	0.77	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 - 8.55 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 - 7.53 (m, 3H), 7.47 (s, 2H), 7.27 (d, J = 9.8 Hz,

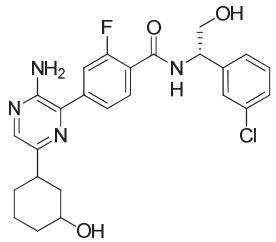
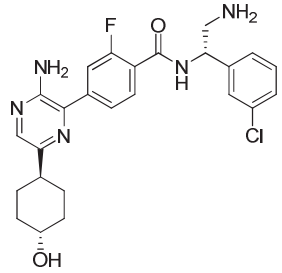
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			1H), 5.05 (q, J = 6.5 Hz,1H), 3.58 - 3.37 (m, 3H), 2.72 -2.56 (m, 1H), 1.98 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.90 -1.64 (m, 3H), 1.49 -1.24 (m, 3H), 1.17 - 0.97 (m, 1H)
385	 *single enantiomer; cis on cyclohexane ring; absolute stereochemistry unknown*	4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	529/ 531	0.74	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 - 8.59 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 - 7.53 (m, 4H), 7.50 - 7.21 (m, 3H), 5.03 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 4H), 2.75 -2.57 (m, 1H), 1.98 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.89 -1.62 (m, 3H), 1.47 -1.21

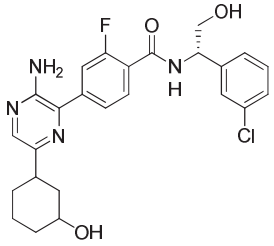
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					(m, 3H), 1.16 - 0.96 (m, 1H)
386	 *single enantiomer; cis on cyclohexane ring; absolute stereochemistry unknown*	4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	547/ 549	0.77	H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 - 8.55 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 - 7.50 (m, 3H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.00 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 2.68 -2.52 (m, 1H), 1.93 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.86 -1.60 (m, 3H), 1.41 -1.18 (m, 3H), 1.12 - 0.93 (m, 1H)

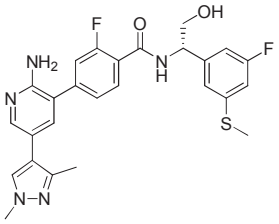
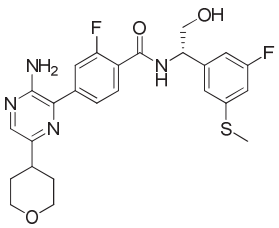
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
387		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-(3-(tiometil)-fenil)-etil)-benzamida	483	0.75	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 - 8.58 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 - 7.52 (m, 3H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 7.18 - 7.04 (m, 2H), 5.09 - 4.92 (m, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 3.64 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.50 - 3.29 (m, 2H), 2.94 -2.75 (m, 1H), 1.83 -1.62 (m, 4H)
388		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-2-	497	0.69	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 - 8.56 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 - 7.49 (m, 3H), 7.34 - 7.20 (m, 2H), 7.18 -

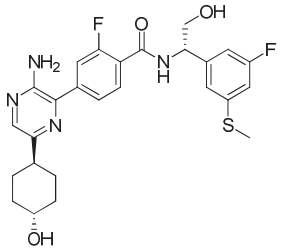
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		hidroxi-1-(3-(tiometil)-fenil)-etil)-benzamida			7.02 (m, 2H), 5.02 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.49 - 3.29 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.02 -1.76 (m, 4H), 1.59 -1.43 (m, 2H), 1.35 -1.12 (m, 2H)
389	 *single enantiomer; cis on cyclohexane ring; absolute stereochemistry unknown*	4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	529/ 531	0.74	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 - 8.55 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 3H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 5.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.24 (m, 1H), 2.79 -2.56 (m, 1H), 1.98 (d, J

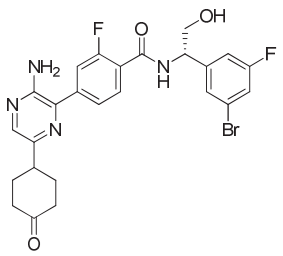
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					= 12.1 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.79 -1.65 (m, 2H), 1.48 -1.22 (m, 3H), 1.09 (d, J = 11.3 Hz, 1H)
390		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-(cloro-metil)-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	503	0.76	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 - 8.55 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 - 7.48 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.13 - 4.95 (m, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 2.7, 5.9 Hz, 2H), 2.84 (s,

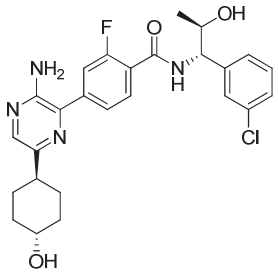
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					1H), 1.78 -1.64 (m, 4H)
391	 *single enantiomer; trans on cyclohexane ring; absolute stereochemistry unknown*	4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	485.3	0.73	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 8.06- 7.82 (m, 2 H) 7.77 -7.58 (m, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.46 - 7.13 (m, 3 H) 5.30 -5.13 (m, 1 H) 4.19 (br. s., 1 H) 3.88 (dd, J = 8.98, 6.15 Hz, 2 H) 3.18 (d, J = 4.41 Hz, 1 H) 2.08 -1.74 (m, 5 H) 1.71 -1.50 (m, 3 H)
392		N-((S)-2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-	484.3	0.62	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.90 (s, 2 H) 7.75-7.71 (m, 1 H) 7.65 (dd, J = 11.98, 1.26 Hz, 1 H) 7.58

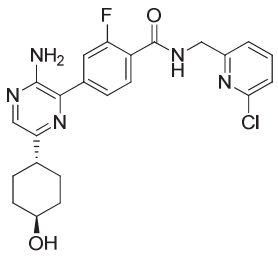
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida			(s, 1 H) 7.47 (s, 3 H) 5.63 - 5.42 (m, 1 H) 3.67 -3.58 (m, 1 H) 3.54 - 3.42 (m, 2 H) 2.70 a 2.62 (m, 1 H) 2.09 (d, J = 9.46 Hz, 2 H) 1.97 (d, J = 14.82 Hz, 2 H) 1.74-1.63 (m, 2 H) 1.50 -1.39 (m, 2 H)
393	 *single enantiomer; trans on cyclohexane ring; absolute stereochemistry unknown*	4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-	485.3	0.73	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 8.00- 7.81 (m, 2 H) 7.75- 7.57 (m, 2 H) 7.57 -7.47 (m, 1 H) 7.42 -7.13 (m, 3 H) 5.22 (s, 1 H) 4.19 (br.s., 1 H) 3.88 (dd, J = 8.83, 5.99 Hz, 2 H) 3.23- 3.07 (m, 1 H) 2.12-1.75

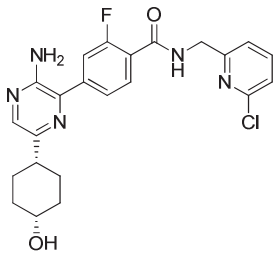
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		benzamida			(m, 5 H) 1.71-1.49 (m, 3 H)
394		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(tiometil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	510.3	0.72	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (d, J = 7.88 Hz, 1 H) 8.16 - 7.74 (m, 4 H) 7.61-7.33 (m, 2 H) 7.19 -6.86 (m, 3 H) 5.19- 4.97 (m, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 3.71 - 3.64 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H)
395		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-	501.2	0.77	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (d, J = 7.88 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1

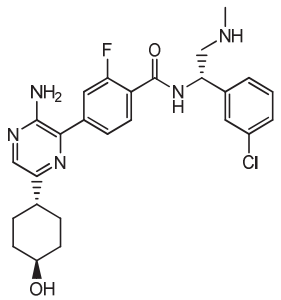
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(tiometil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida			H) 7.79 -7.44 (m, 3 H) 7.17 -6.91 (m, 3 H) 5.05(q, J = 6.83 Hz, 1 H) 3.97- 3.87 (m, 4 H) 3.67 (d, J = 6.31 Hz, 3 H) 3.44 (br. s., 2 H) 2.95 -2.75 (m, 1 H) 1.80 -1.68 (m, 4 H)
396		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(tiometil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-	515	0.72	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (d, J = 8.20 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.77- 7.46 (m, 3 H) 7.14 (s, 1 H) 7.01 (t, J = 10.25 Hz, 2 H) 5.05 (d, J = 7.57 Hz, 1 H) 3.50 -3.33 (m, 1 H) 2.60 -2.53 (m, 1 H) 2.47 -2.42 (m, 1 H)

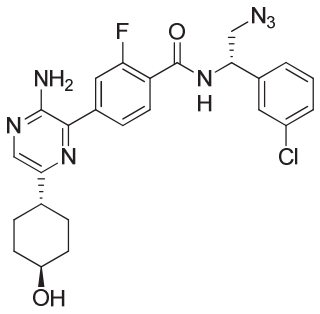
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		benzamida			2.02 -1.80 (m, 4 H) 1.5 5 (d, J = 15.13 Hz, 2 H) 1.28 (d, J = 13.24 Hz, 2 H)
397		(S)-4-(3-amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	545/ 547	0.77	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.83 - 7.70 (m, 2 H) 7.65- 7.45 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.22 - 7.00 (m, 2 H) 5.08 (t, J = 5.67 Hz, 1 H) 3.76 (t, J = 5.67 Hz, 2 H) 2.74-2.58 (m, 1 H)2.04 (d, J = 12.13 Hz, 2 H)) 1.80 -1.58 (m, 4 H) 1.41 (td, J = 13.11, 4.30 Hz, 2 H)

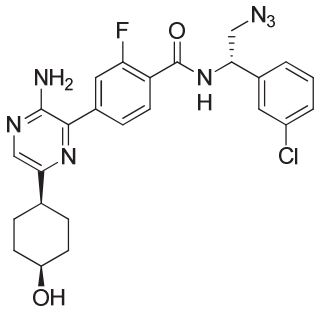
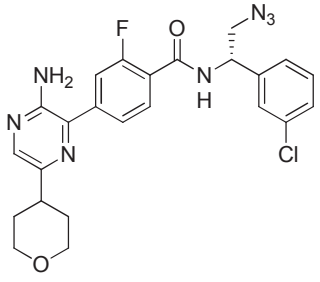
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
398		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((1S,2R)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-propil)-2-fluoro-benzamida	499.1	0.69	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 8.73 - 8.63 (m, 1 H) 7.88 -7.77 (m, 2 H) 7.70 -7.56 (m, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.40 - 7.23 (m, 3 H) 5.03- 4.94 (m, 1 H) 4.13 (quinteto, J = 6.26 Hz, 1 H) 3.66 - 3.54 (m, 1 H) 2.74 -2.57 (m, 1 H) 2.06 (d, J = 9.78 Hz, 2 H) 1.96 (d, J = 12.91 Hz, 2 H) 1.74 -1.58 (m, 2 H) 1.51-1.35 (m, 2 H) 1.20 (d, J = 6.26 Hz, 3 H)

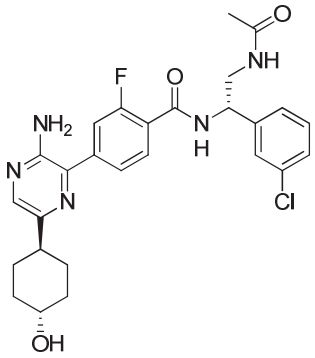
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
399		4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((6-cloropiridin-2-il)-metil)-2-fluorobenzamida	498.2	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.2, 11.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 2.72 -2.58 (m, 1H), 2.07 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.74 -1.56 (m, 2H), 1.50 -1.35 (m, 2H)

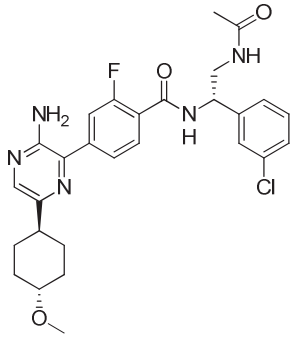
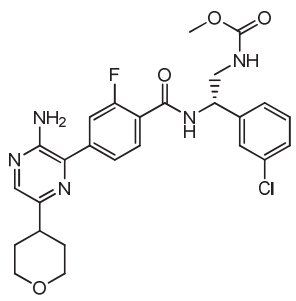
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
400		4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((6-cloro-piridin-2-il)-metil)-2-fluoro-benzamida	498.2	0.65	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.4, 11.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.01 (br. s., 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.11 -1.96 (m, 2H), 1.93 -1.83 (m, 2H), 1.77 -1.64 (m, 4H)

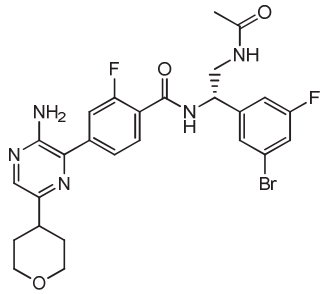
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
401		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	498.3	0.60	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.84 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.3, 11.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 5.4, 8.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 9.0, 12.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 2.71 -2.59 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.13 -2.04 (m, 2H), 2.03 -1.90 (m, 2H), 1.76 -1.61 (m, 2H),

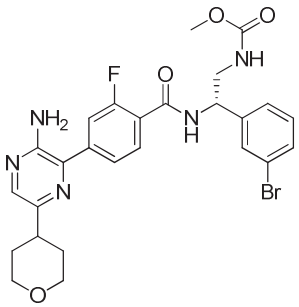
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					1.51 -1.37 (m, 2H)
402		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-2-azido-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida	510.2	0.83	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89 - 7.75 (m, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.61 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.46 - 7.27 (m, 3H), 5.43 - 5.28 (m, 1H), 3.74 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 2.64 (tt, J = 3.6, 12.2 Hz, 1H), 2.14 -1.99 (m, 2H), 1.96 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.77 -1.56 (m, 2H), 1.51 -1.31 (m, 2H)

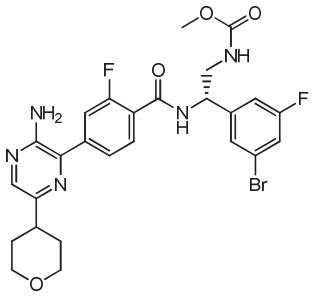
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
403		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-2-azido-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida	510.2	0.86	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 3H), 5.44 - 5.30 (m, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 4H), 2.79 -2.64 (m, 1H), 2.11 -1.93 (m, 2H), 1.76 -1.61 (m, 5H)
404		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-azido-1-(3-cloro-fenil)-	496.2	0.93	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.94 - 7.75 (m, 2H), 7.75 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 3H), 5.35 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.13

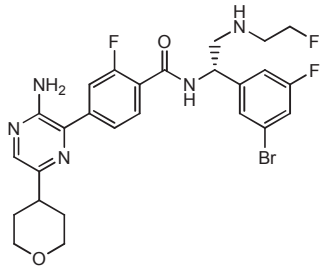
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
		etil)-2-fluoro-benzamida			- 3.96 (m, 2H), 3.74 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 2.3, 11.5 Hz, 2H), 3.02 -2.85 (m, 1H), 2.00 -1.71 (m, 4H)
405		N-((S)-2-acetamido-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	526.2	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.85 (br. s., 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.71 - 7.55 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 3H), 5.26 (br. s., 1H), 3.71 - 3.51 (m, 3H), 2.75 -2.53 (m, 1H), 2.06 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.00 -1.86 (m, 5H), 1.78 -1.56 (m, 2H), 1.53 -1.31 (m, 2H)

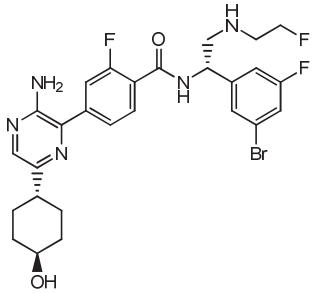
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
406		N-((S)-2-acetamido-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	540.3	0.81	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.93 - 7.79 (m, 2H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 - 7.14 (m, 2H), 5.18 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 2.70 -2.55 (m, 1H), 2.06 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.76 -1.58 (m, 2H), 1.48 -1.35 (m, 2H)
407		(S)-(2-(4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-	528.2	0.76	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.85 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.48

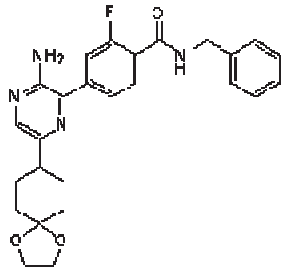
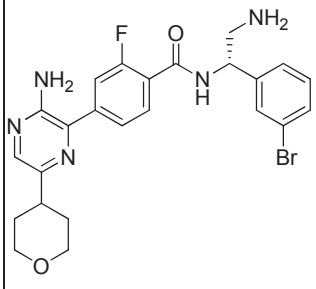
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		benzamido)-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de metilo			(s, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.22 (m, 1H), 5.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 3.8, 11.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (dt, J = 2.0, 11.7 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.02 -1.81 (m, 4H)
408		(S)-N-(2-acetamido-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-	574.2/ 576.2	0.76	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ 8.92 (br. s., 1H), 8.31 (br. s., 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (d, J =

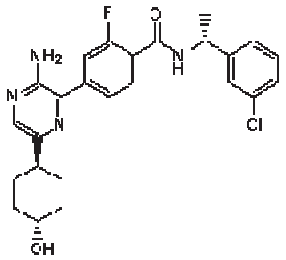
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida			8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 3.5, 11.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 4H), 3.01 -2.88 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.94 -1.80 (m, 4H)
409		(S)-(2-(4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-bromo-fenil)-etil)-carbamato	572.1/ 574.1	0.79	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 5.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.65 (s, 3H),

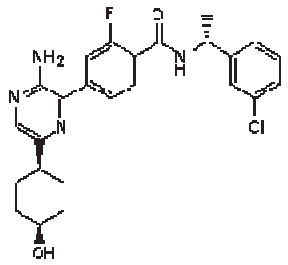
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		de metilo			3.62 - 3.49 (m, 4H), 2.99 -2.89 (m, 1H), 1.97 -1.78 (m, 4H)
410		(S)-(2-(4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-carbamato de metilo	590.1/ 592.1	0.83	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.62 - 3.46 (m, 4H), 3.01 -2.87 (m, 1H), 1.98 -1.77 (m, 4H)

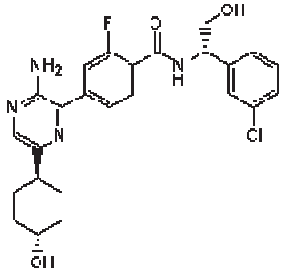
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
411		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-((2-fluoro-etil)-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	578.2/ 580.2	0.72	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 5.5, 9.0 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 3.1, 11.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.53 (m, 5H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.04 -2.86 (m, 1H), 2.01 -1.72 (m, 4H)

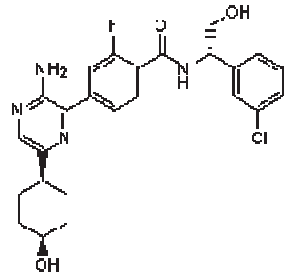
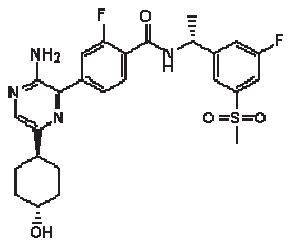
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
412		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-((2-fluoro-etil)-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida	592.2/ 594.5	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 5.9, 8.6 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.73 - 3.49 (m, 6H), 2.70 -2.53 (m, 1H), 2.07 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.76 -1.58 (m, 2H), 1.52 -1.34 (m, 2H)

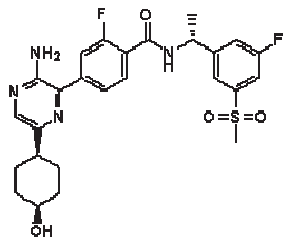
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
413		4-(3-amino-6-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida	463.3	0.82	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81-8.94 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69-7.80 (m, 1H), 7.52-7.67 (m, 2H), 7.33 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.18-7.27 (m, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.61-2.70 (m, 1H), 1.67-1.84 (m, 6H), 1.48-1.65 (m, 2H)
414		(S)-N-(2-amino-1-(3-bromo-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-	514, 516	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 1.2, 11.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz,

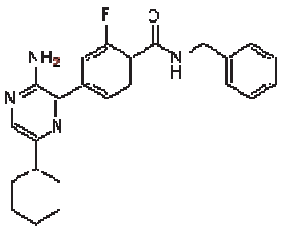
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
		pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida			1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 5.9, 8.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 3.1, 11.3 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 2.2, 11.6 Hz, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 3H), 2.99 -2.87 (m, 1H), 1.97 -1.76 (m, 4H)
415		4-(3-amino-6-((1r,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida	469.2	0.79	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.71-7.79 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 11.3, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 5.23 (q, J = 6.8 Hz, 1H),

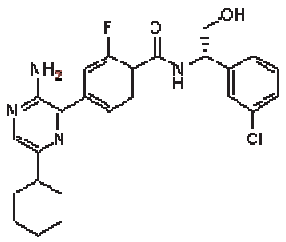
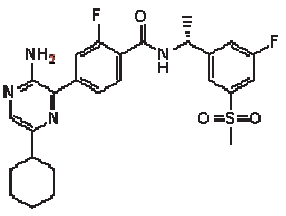
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					3.54-3.67 (m, 1H), 2.65 (tt, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.66 (qd, J = 13.0, 2.9 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32-1.49 (m, 2H)
416		4-(3-amino-6-((1s,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida	469.3	0.82	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (s, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 1H), 5.09-5.19 (m, 1H), 3.92 (br. s., 1H), 2.59-2.70 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 2H),

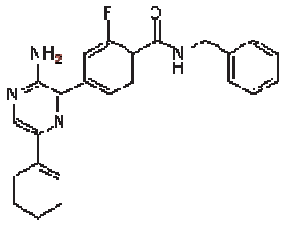
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					1.71-1.82 (m, 2H), 1.61 (d, J = 12.1 Hz, 4H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
417		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	485.3	0.66	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.61 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 5.10 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.69-3.85 (m, 2H), 3.45-3.58 (m, 1H), 2.56 (tt, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.57 (qd, J = 12.9, 2.7 Hz, 2H), 1.25-1.41 (m, 2H)

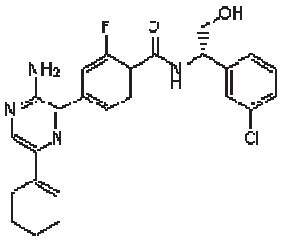
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
418		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	485.3	0.69	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70-7.85 (m, 2H), 7.50-7.64 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.92 (br. s., 1H), 3.65-3.83 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 1H), 1.86-2.07 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.1 Hz, 4H)
419		4-(3-amino-6-((1r,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((R)-1-	531.3	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.52-7.69 (m, 4H), 5.33 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.54-3.67 (m,

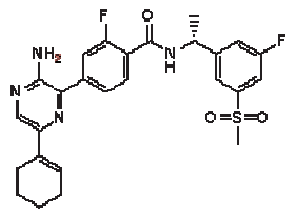
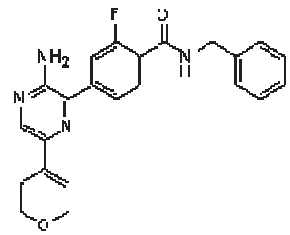
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		(3-fluoro-5-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida			1H), 3.16 (s, 3H), 2.59-2.71 (m, 1H), 2.07 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33-1.50 (m, 2H)
420		4-(3-amino-6-((1s,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida	531.3	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82-7.90 (m, 2H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.01 (br. s., 1H), 3.16 (s, 3H), 2.73 (tt, J = 11.2, 3.3 Hz, 1H), 1.96-2.10 (m, 2H), 1.81-1.93

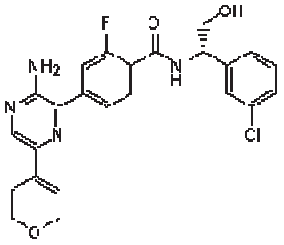
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					(m, 2H), 1.64-1.78 (m, 4H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
421		4-(3-amino-6-ciclohexil-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida	405.3	0.97	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.5, 1.4 Hz, 1H), 7.21-7.32 (m, 4H), 7.12-7.20 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.50 a 2.67 (m, 1H), 1.73-1.89 (m, 4H), 1.66 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.27-1.55 (m, 4H), 1.12-1.27 (m, 1H)

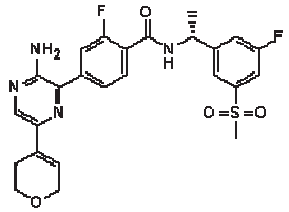
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
422		(S)-4-(3-amino-6-ciclohexil-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	469.2	0.93	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.69-3.86 (m, 2H), 2.51-2.65 (m, 1H), 1.73-1.93 (m, 4H), 1.67 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.28-1.57 (m, 4H), 1.12-1.27 (m, 1H)
423		(R)-4-(3-amino-6-ciclohexil-pirazin-2-il)-2-fluoro-	515.3	0.92	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0,

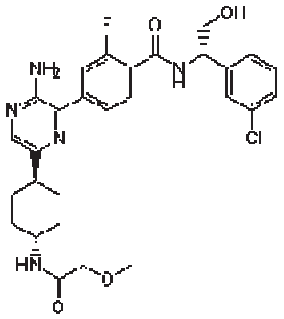
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
		N-(1-(3-fluoro-5-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida			1.4 Hz, 1H), 7.50-7.65 (m, 3H), 5.27-5.38 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.60 a 2.71 (m, 1H), 1.82-1.97 (m, 4H), 1.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.37-1.58 (m, 4H), 1.23-1.37 (m, 1H)
424		4-(3-amino-6-(ciclo-hex-1-en-1-il)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida	403.2	0.98	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.70-7.79 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 11.9, 1.4 Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 4H), 7.08-7.20 (m, 1H), 6.36-6.48 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.39 (d, J

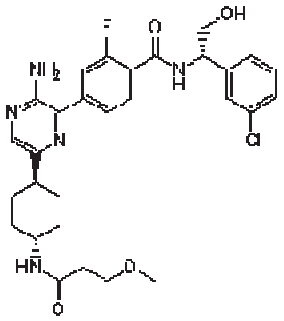
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
					= 2.0 Hz, 2H), 2.10 a 2.19 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 2H)
425		(S)-4-(3-amino-6-(ciclohex-1-en-1-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	467.2	0.94	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.71-7.80 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 5.09 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.08-2.21 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 3H), 1.54-1.64 (m, 2H)

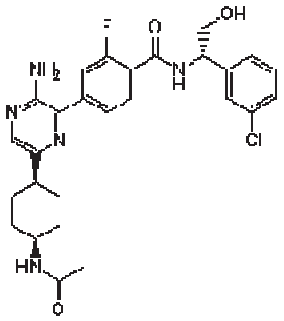
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
426		(R)-4-(3-amino-6-(ciclohex-1-en-1-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida	513.2	0.92	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.41-6.48 (m, 1H), 5.23 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.34-2.44 (m, 2H), 2.15 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 3H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
427		4-(3-amino-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-	405.2	0.79	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H),

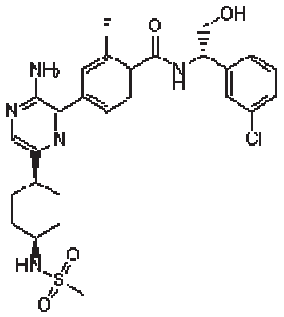
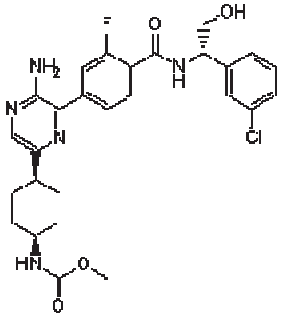
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida			7.53 (dd, J = 11.7, 1.2 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 4H), 7.10-7.19 (m, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 4.52 (s, 2H), 4.23 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.49 (d, J = 1.6 Hz, 2H)
428		(S)-4-(3-amino-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	469.1	0.77	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.23

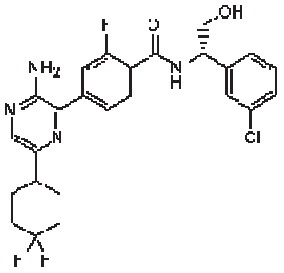
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					(d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 2.0 Hz, 2H)
429		(R)-4-(3-amino-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida	515.1	0.75	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.59 (br. s., 1H), 5.33 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.59 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

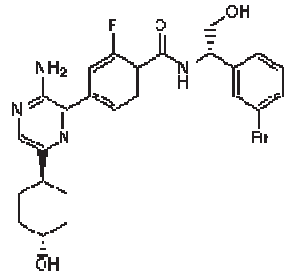
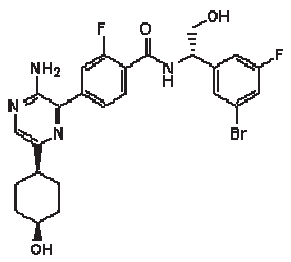
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
430		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-(2-metoxi-acetamido)-ciclo-hexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	556.3	0.71	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70-7.82 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.62-3.85 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 2.52-2.65 (m, 1H), 1.91 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.33-1.48 (m, 2H)

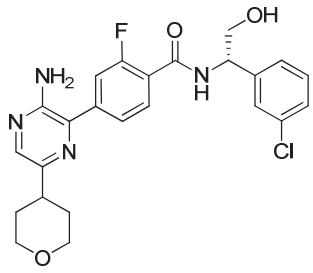
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
431		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-(3-metoxi-propanamido)-ciclo-hexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	570.3	0.70	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79-7.91 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 5.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.80-3.92 (m, 2H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.66 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.01 (t, J = 15.1 Hz, 4H), 1.62-1.80 (m, 2H), 1.33-1.48 (m, 2H)

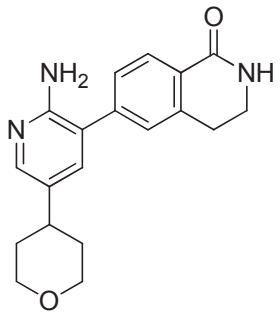
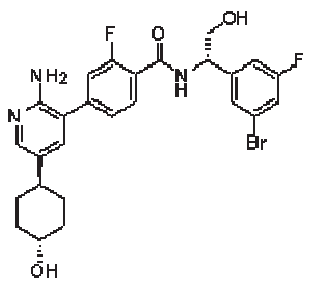
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
432		4-(6-((1s,4R)-4-acetamido-ciclohexil)-3-amino-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	526.3	0.69	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75-7.83 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.69-3.84 (m, 2H), 2.64-2.76 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 4H), 1.55-1.67 (m, 2H)

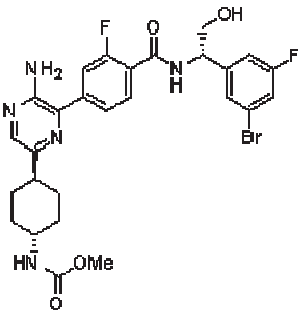
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
433		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-(metil-sulfonamido)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	562.3	0.72	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72-7.84 (m, 2H), 7.49-7.64 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 5.04-5.15 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 2H), 3.57 (br. s., 1H), 2.86 (s, 3H), 2.62-2.76 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 4H), 1.55-1.75 (m, 4H)
434		((1R,4s)-4-(5-amino-6-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-	542.3	0.76	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.63 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 1H), 5.04-5.15

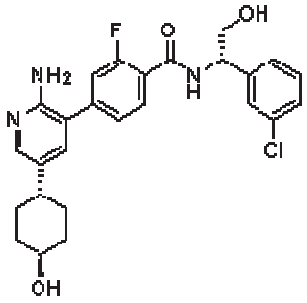
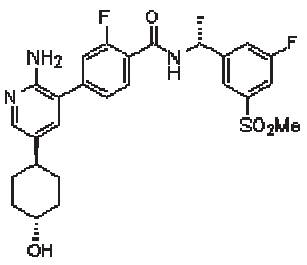
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
		3-fluoro-fenil)-pirazin-2-il)-ciclohexil)-carbamato de metilo			(m, 1H), 3.74-3.82 (m, 2H), 3.71 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.62-2.74 (m, 1H), 1.53-1.92 (m, 8H)
435		(S)-4-(3-amino-6-(4,4-difluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	505.2	0.87	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79-7.92 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 1H), 5.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.78-3.94 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 1H), 2.08-2.23 (m, 2H), 1.78-2.05 (m, 6H)

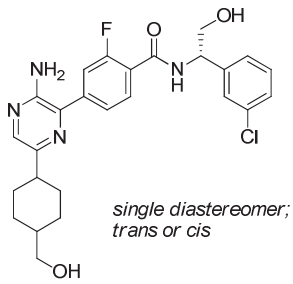
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
436		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	529.2/ 531.1	0.66	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68-7.82 (m, 2H), 7.47-7.62 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 12.9, 7.8 Hz, 2H), 7.10-7.27 (m, 1H), 5.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.69-3.80 (m, 2H), 3.44-3.57 (m, 1H), 2.50 a 2.62 (m, 1H), 1.97 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.48-1.66 (m, 2H), 1.21-1.41 (m, 2H)
437		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-	547.1/ 549.1	0.71	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79-7.91 (m, 2H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (d, J

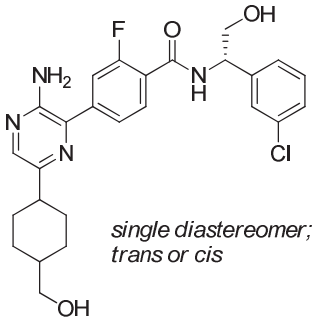
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			= 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01 (br. s., 1H), 3.86 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.68-2.80 (m, 1H), 1.95-2.11 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H), 1.61-1.76 (m, 4H)
438		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	471.1	0.7	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.78 - 7.54 (m, 3 H), 7.45 (s, 1 H), 7.44 - 7.21 (m, 3 H), 6.13 (m, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 1.74 (m, 4 H)

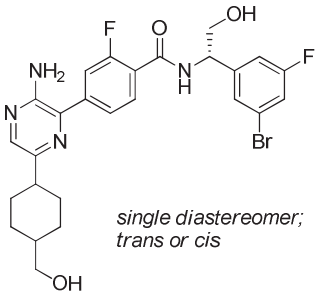
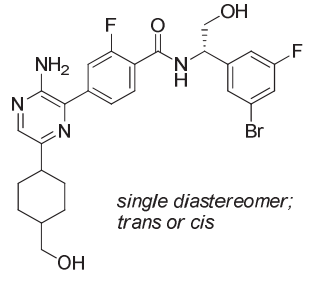
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
439		6-(2-amino-5-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-3,4-dihidro-isoquinolin-1(2H)-ona	324.1	0.47	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59 -1.80 (m, 4 H) 2.70 -2.85 (m, 1 H) 2.98 (t, J = 6.65 Hz, 2 H) 3.40 - 3.54 (m, 4 H) 3.95 (dd, J = 11.15, 3.33 Hz, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.68 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.82 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 7.99 (d, J = 7.83 Hz, 1 H)
440		4-(2-amino-5-((1s,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-	484.2	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7 7.75 - 7.86 (m, 2 H) 7.68 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.14 - 7.40 (m, 6 H) 5.10 (t, J = 5.87

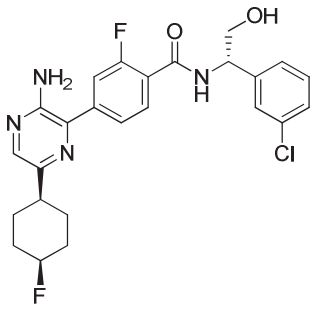
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			Hz, 1 H) 3.95 (br. s., 1 H)3.65 - 3.83 (m, 2 H) 2.34 -2.65 (m, 1 H) 1.49 -1.91 (m, 8 H)
441		((1S,4r)-4-(5-amino-6-(4-(((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-il)-ciclo-hexil)-carbamato de metilo	606.1	0.83	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.79 - 7.92 (m, 1 H) 7.57 - 7.71 (m, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.14 - 7.31 (m, 2 H) 5.17 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.83 -3.98 (m, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 3.39 - 3.50 (m, 1 H) 2.65 (t, J = 12.13 Hz, 1 H) 1.90 -2.14 (m, 4 H) 1.61 -1.79 (m, 2 H) 1.25 -1.52 (m, 2 H).

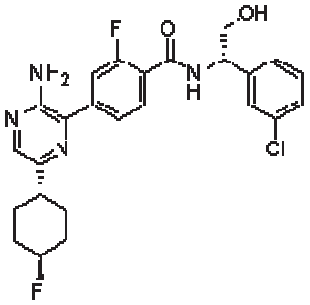
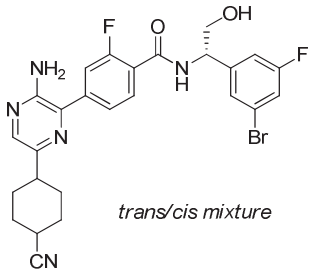
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
442		4-(2-amino-5-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	484.2	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.77 - 7.85 (m, 2 H) 7.69 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.18 - 7.38 (m, 6 H) 5.10 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.70 - 3.86 (m, 2H) 3.45 - 3.60 (m, 1 H) 2.40 -2.54 (m, 1 H) 1.97 (d, J = 9.78 Hz, 2 H) 1.85 (d, J = 12.52 Hz, 2 H) 1.40 -1.57 (m, 2 H) 1.23 -1.39 (m, 2 H)
443		4-(2-amino-5-((1r,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-2-fluoro-	530.2	0.61	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.85 - 7.91 (m, 2 H) 7.81 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.77 (d, J = 1.96 Hz, 1 H)

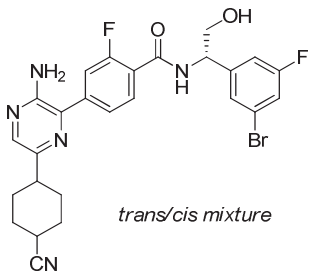
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		N-((R)-1-(3-fluoro-5-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida			7.63 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=9.39 Hz, 1 H) 7.37 - 7.45 (m, 2 H) 5.33 (q, J = 7.04 Hz, 1 H) 3.54 - 3.74 (m, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 2.48 - 2.63 (m, 1 H) 2.06 (d, J = 9.78 Hz, 2 H) 1.94 (d, J = 12.52 Hz, 2 H) 1.61 (d, J = 7.43 Hz, 3 H) 1.49 -1.58 (m, 2 H) 1.34 -1.48 (m, 2 H).
444	 *single diastereomer; trans or cis*	(S)-4-(3-amino-6-(4-(hidroxi-metil)-ciclohexil)-pirazin-2-	499.1	0.74	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.79 - 7.91 (m, 2 H) 7.58 - 7.71 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.24 - 7.40 (m, 3

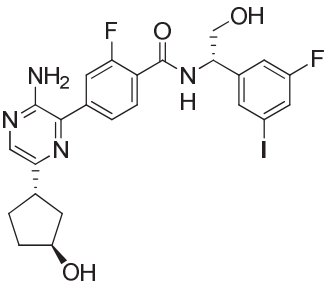
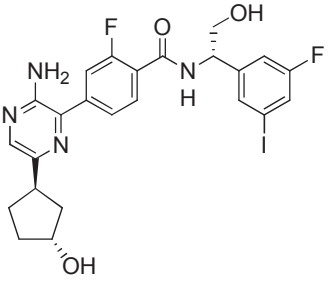
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			H) 5.19 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.76 -3.98 (m, 2 H) 3.41 (d, J = 6.26 Hz, 2 H) 2.56 -2.75 (m, 1 H) 1.88 -2.14 (m, 4 H) 0.99 -1.81 (m, 6 H)
445	 *single diastereomer; trans or cis*	(S)-4-(3-amino-6-(4-(hidroxi-metil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	499.1	0.75	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.69 - 7.82 (m, 1 H) 7.50 - 7.62 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.15 - 7.31 (m, 3 H) 5.10 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.68 -3.86 (m, 2 H) 3.47 (d, J = 7.04 Hz, 1 H) 2.74 (td, J = 8.71, 4.50 Hz, 1 H) 1.46 -1.97 (m, 11 H).

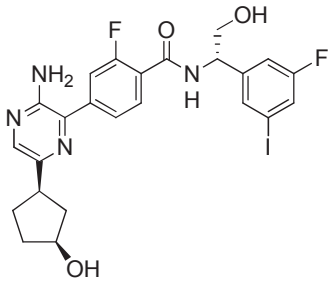
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
446	 *single diastereomer; trans or cis*	(S)-4-(3-amino-6-(4-(hidroxi-metil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	561/ 563	0.76	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.79 - 7.91 (m, 2 H) 7.58 - 7.71 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.24 - 7.40 (m, 3 H) 5.19 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.76 -3.98 (m, 2 H) 3.41 (d, J = 6.26 Hz, 2 H) 2.56 -2.75 (m, 1 H) 1.88 -2.14 (m, 4 H) 0.99 -1.81 (m, 6 H)
447	 *single diastereomer; trans or cis*	(S)-4-(3-amino-6-(4-(hidroxi-metil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-	561/ 563	0.77	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.69 - 7.82 (m, 1 H) 7.50 - 7.62 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.15 - 7.31 (m, 3 H) 5.10 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.68 -3.86

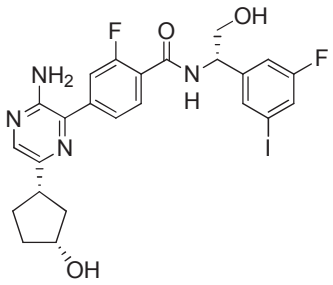
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			(m, 2 H) 3.47 (d, J = 7.04 Hz, 1 H) 2.74 (td, J = 8.71, 4.50 Hz, 1 H) 1.46 -1.97 (m, 11 H).
448		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	487.2	0.86	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.77 (t, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.50 - 7.63 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.17 - 7.33 (m, 3 H) 5.10 (t, J = 5.87Hz, 1 H) 3.65 - 3.85 (m, 2 H) 2.68 (t, J = 11.74 Hz, 1 H) 1.96 -2.13 (m, 2 H) 1.46 -1.90 (m, 7 H).

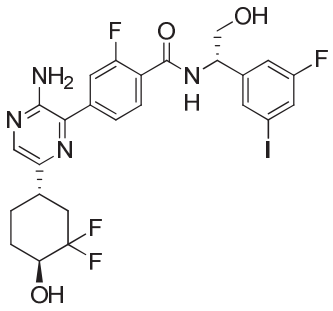
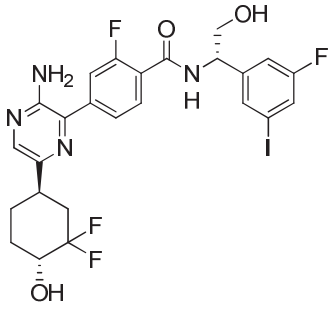
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
449		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	487.2	0.88	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.80 - 7.90 (m, 2 H) 7.55 - 7.71 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.20 - 7.41 (m, 3 H) 5.19 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 4.42 -4.71 (m, 1 H) 3.76 - 3.96 (m, 2 H) 2.57 -2.82 (m, 1 H) 2.19 (d, J = 5.87 Hz, 2 H) 2.00 (d, J = 11.74 Hz, 2 H) 1.50 -1.79 (m, 4 H)
450	 *trans/cis mixture*	(S)-4-(3-amino-6-(4-ciano-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-	556/ 558.0	0.85	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.80 - 7.95 (m, 2 H) 7.59 - 7.72 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.14 - 7.30 (m, 2 H) 5.17 (t, J = 5.87

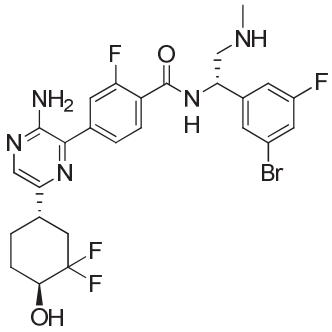
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
		fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			Hz, 1 H) 3.74 -3.97 (m, 2 H) 3.14 (d, J = 3.13 Hz, 1 H) 2.67 -2.85 (m, 1 H) 1.68 -2.18 (m, 9 H)
451	 *trans/cis mixture*	(S)-4-(3-amino-6-(4-ciano-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	556/ 558.0	0.84	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.80 - 7.95 (m, 2 H) 7.59 - 7.72 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.14 - 7.30 (m, 2 H) 5.17 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.74 -3.97 (m, 2 H) 3.14 (d, J = 3.13 Hz, 1 H) 2.67 -2.85 (m, 1 H) 1.68 -2.18 (m, 9 H)

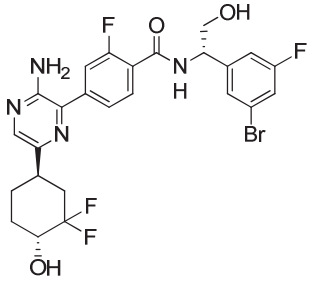
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
452		4-(3-amino-6-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	581.0	0.73	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN), δ ppm 1.76 (s, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 3.34 - 3.57 (m, 3 H) 3.74 - 3.96 (m, 4 H) 4.39 (d, J = 5.48 Hz, 2 H) 5.12 (d, J = 6.65Hz, 1 H) 7.22 (dd, J = 9.78, 1.96 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J = 8.22, 1.56 Hz, 1 H) 7.56 - 7.72 (m, 4 H) 7.81 (s, 1 H) 7.96 (t, J = 7.82 Hz, 1 H)
453		4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-	581.1	0.73	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN), δ ppm 1.56 -1.82 (m, 2 H) 2.01 -2.30 (m, 3 H) 3.47 (t, J = 8.61 Hz, 1 H) 3.73 -

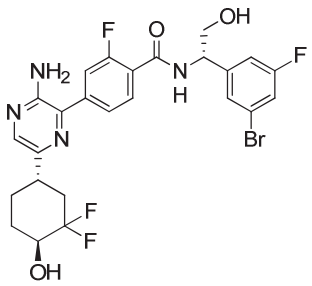
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida			3.92 (m, 3 H) 4.32 - 4.45 (m, 2 H) 5.05 - 5.19 (m, 1 H) 7.16 - 7.27 (m, 1 H) 7.48 (dt, J = 8.12, 1.81 Hz, 1 H) 7.56 - 7.71 (m, 4 H) 7.74 - 7.81 (m, 1 H) 7.97 (t, J = 7.83 Hz, 1 H
454		4-(3-amino-6-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	581.0	0.73	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN), δ ppm 1.65 -1.91 (m, 4 H) 2.03 -2.39 (m, 3 H) 3.33 (t, J = 7.24 Hz, 1 H) 3.70 - 3.92 (m, 2 H) 4.30 (br. s., 1 H) 5.03 - 5.19 (m, 2 H) 7.22 (d, J = 9.78 Hz, 1 H) 7.40 - 7.71 (m, 5 H) 7.81 - 7.90

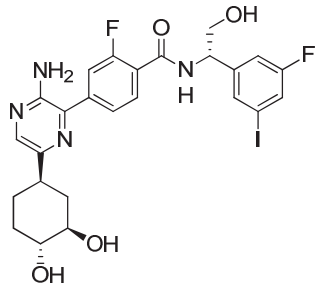
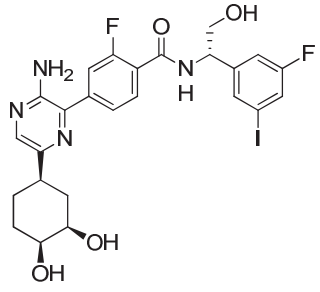
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					(m, 1 H) 7.97 (td, J = 7.83, 1.96 Hz, 1 H)
455		4-(3-amino-6-((1S,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	581.0	0.74	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.67 -1.92 (m, 4 H) 2.02 -2.17 (m, 2 H) 2.22 -2.43 (m, 1 H) 3.33 (t, J = 7.63 Hz, 1 H) 3.69 - 3.92 (m, 2 H)4.24 - 4.34 (m, 1 H) 5.03 - 5.18 (m, 3 H) 7.22 (dt, J = 9.78, 1.96 Hz, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 7.57 - 7.70 (m, 4 H) 7.84 (s, 1 H) 7.92 - 8.04 (m, 1 H)

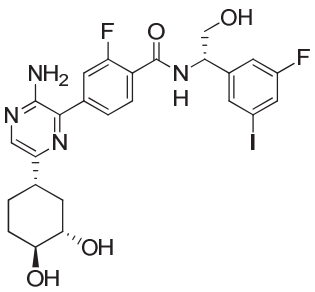
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
456		4-(3-amino-6-((1S,4S)-3,3-di-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	631.1	0.77	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO), δ ppm 1.46 -1.69 (m, 2 H) 1.71 -2.26 (m, 4 H) 2.79 - 3.02 (m, 1 H) 3.58 - 3.83 (m, 2 H) 4.94 - 5.15 (m, 2 H) 5.25 -5.45 (m, 1 H) 6.11 - 6.26 (m, 1 H) 7.19 - 7.34 (m, 1 H) 7.46 - 7.56 (m, 1 H) 7.56 - 7.66 (m, 2 H) 7.66 - 7.77 (m, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.66 - 8.79 (m, 1H)
457		4-(3-amino-6-((1R,4R)-3,3-di-fluoro-4-hidroxi-	631.1	0.77	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO), δ ppm 1.15 -1.30 (m, 1 H) 1.48 -1.69 (m, 2 H) 1.72 -2.25 (m, 5 H)

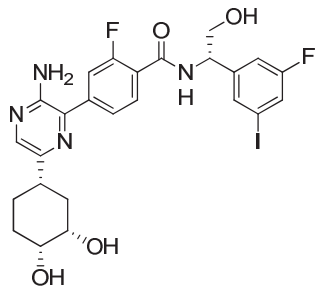
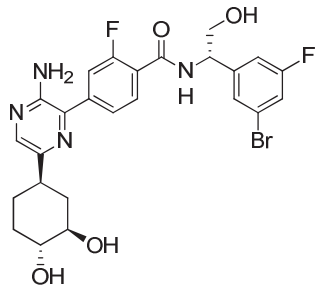
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida			2.77 -2.97 (m, 2 H) 3.57 - 3.84 (m, 3 H) 4.92 -5.14 (m, 2 H) 5.27 - 5.42 (m, 1 H) 6.10 - 6.24 (m, 2 H) 7.16 - 7.34 (m, 1 H) 7.46 - 7.57 (m, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 2 H) 7.67 - 7.77 (m, 1 H) 7.95 (s, 1H) 8.63 - 8.80 (m, 1 H)
458		4-(3-amino-6-((1S,4S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-	598.0	0.66	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.56 (d, J = 10.56 Hz, 2 H) 1.76 -1.94 (m, 2 H) 1.96 -2.28 (m, 2 H) 2.63 (t, J = 5.28 Hz, 3 H) 2.88 (br. s., 1 H)3.33 - 3.41 (m, 4 H) 3.66 (d, J

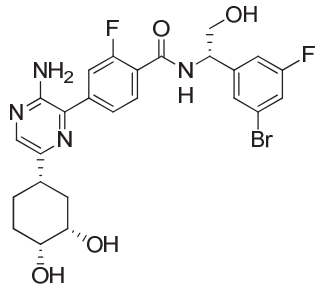
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-metil-amino-etil)-benzamida			= 4.30 Hz, 3 H) 5.44 (d, J = 7.82 Hz, 1 H) 6.07 - 6.30 (m, 2 H) 7.26 - 7.40 (m, 1 H) 7.50 - 7.84 (m, 5 H) 7.97 (s, 1 H)8.45 - 8.70 (m, 2 H) 8.98 (d, J = 8.22 Hz, 1 H)
459		4-(3-amino-6-((1R,4R)-3,3-difluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-bromo-fenil)-2-	585.0	0.73	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.58 -1.77 (m, 2 H) 1.85 -2.12 (m, 3 H) 2.27 -2.37 (m, 1 H) 2.88 - 3.05 (m, 1 H) 3.40 (br. s., 2H) 3.70 - 3.94 (m, 3 H) 5.08 - 5.22 (m, 2 H) 7.21 (d, J = 9.78 Hz, 1 H) 7.30 (d, J = 8.61 Hz, 1

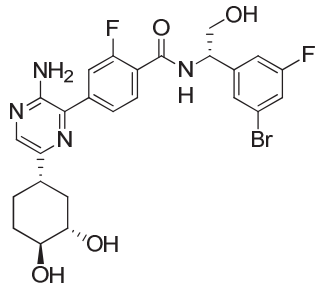
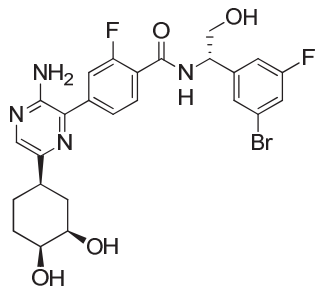
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		hidroxi-etil)-benzamida			H) 7.46 (s, 1 H) 7.59 - 7.76 (m, 3 H) 7.86 - 8.00 (m, 2H).
460		4-(3-amino-6-((1S,4S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-bromo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	585.0	0.73	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.45 -1.66 (m, 2 H) 1.71 -1.87 (m, 3 H) 1.87 -1.97 (m, 2 H) 2.13 -2.30 (m, 2 H) 2.89 (t, J = 11.35 Hz, 1 H) 3.11 - 3.37 (m, 2 H) 3.61 - 3.83 (m, 3 H) 4.96 - 5.14 (m, 3 H) 7.10 (d, J = 9.78 Hz, 1 H) 7.20 (dt, J = 8.31, 1.71 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.46 -7.64 (m, 3 H) 7.78 - 7.92 (m, 2 H)

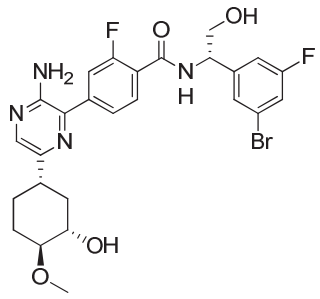
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
461		4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3,4-dihidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	611.1	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.35 -1.55 (m, 1 H) 1.57 -1.74 (m, 2 H) 1.84 -1.98 (m, 1 H) 1.98 -2.23 (m, 2 H) 2.72 -2.91 (m, 1 H) 3.34 -3.54 (m, 3 H) 3.74 - 3.93 (m, 2 H) 5.06 - 5.23 (m, 1 H) 7.10 - 7.30 (m, 1 H) 7.36 - 7.52 (m, 1 H) 7.64 (s, 3 H) 7.78 - 7.95 (m, 2 H)
462		4-(3-amino-6-((1R,3R,4S)-3,4-dihidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-	611.1	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.53 -1.75 (m, 2 H) 1.78 -2.09 (m, 5 H) 2.71 -2.89 (m, 1 H) 3.64 - 3.77 (m, 1 H) 3.84 (s, 2 H)

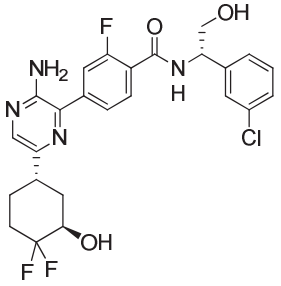
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida			3.91 - 4.04(m, 1 H) 5.06 - 5.23 (m, 1 H) 7.10 - 7.27 (m, 1 H) 7.36 - 7.51 (m, 1 H) 7.57 - 7.74 (m, 3 H) 7.84 (s, 2 H)
463		4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3,4-dihidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	611.1	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.37 -1.73 (m, 4 H) 1.83 -1.96 (m, 1 H) 1.98 -2.21 (m, 2 H) 2.71 -2.91 (m, 1 H) 3.34 - 3.55 (m, 3 H) 3.85(s, 2 H) 5.05 - 5.26 (m, 1 H) 7.08 - 7.28 (m, 1 H) 7.34 - 7.51 (m, 1 H) 7.64 (s, 3 H) 7.84 (s, 2 H)

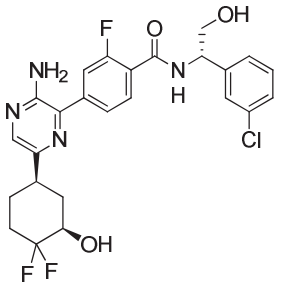
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
464		4-(3-amino-6-((1S,3S,4R)-3,4-dihidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	611.1	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 0.72 - 0.91 (m, 2 H) 0.96 -1.25 (m, 5 H) 1.89 -2.05 (m, 1 H) 2.81 -2.95 (m, 1 H) 3.03 (s, 2 H) 3.09 - 3.21 (m,1 H) 4.25 - 4.42 (m, 1 H) 6.30 - 6.47 (m, 1 H) 6.55 - 6.69 (m, 1 H) 6.77 - 6.94 (m, 3 H) 7.03 (s, 2 H)
465		4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3,4-dihidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-	563.0	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.19 -1.59 (m, 3 H) 1.68 -2.07 (m, 4 H) 3.13 - 3.39 (m, 4 H) 3.62 - 3.88 (m, 3 H) 4.95 - 5.14 (m,1 H) 7.10 (d, J = 9.78 Hz, 1 H)

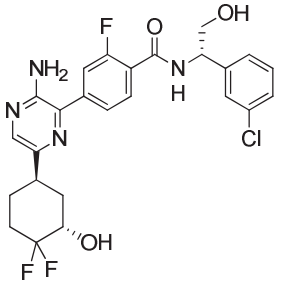
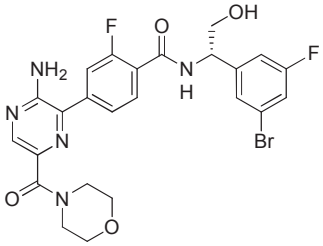
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		bromo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida			7.20 (dt, J = 8.31, 1.91 Hz, 1 H) 7.29 - 7.74 (m, 5 H) 7.86 (t, J = 8.02 Hz, 1 H)
466		4-(3-amino-6-((1S,3S,4R)-3,4-dihidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-bromo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	563.0	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.42 -1.95 (m, 7 H) 3.48 - 3.86 (m, 5 H) 4.97 - 5.12 (m, 1 H) 7.10 (d, J = 9.78 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.44 - 7.60 (m, 3 H) 7.68 (d, J = 5.09 Hz, 1 H) 7.86 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)

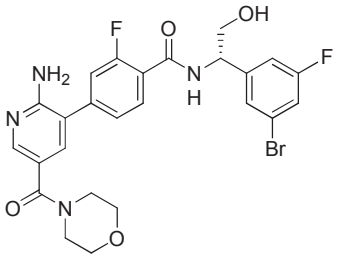
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
467		4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3,4-dihidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-bromo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	563.0	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.19 -1.58 (m, 4 H) 1.69 -2.08 (m, 5 H) 2.65 -2.79 (m, 5 H) 3.12 - 3.36 (m, 5 H) 3.63 - 3.87 (m,3 H) 4.94 - 5.14 (m, 1 H) 7.10 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 7.15 - 7.26 (m, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.42 - 7.70 (m, 3 H) 7.79 - 7.95 (m, 1 H)
468		4-(3-amino-6-((1R,3R,4S)-3,4-dihidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-	565.0	0.65	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.49 -2.02 (m, 7 H) 3.55 - 3.94 (m, 4 H) 5.04 - 5.26 (m, 1 H) 7.21 (d, J = 9.00 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=7.83 Hz, 1 H)

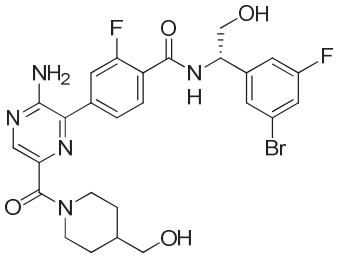
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		(3-fluoro-5-bromo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida			7.46 (s, 1 H) 7.54 - 8.03 (m, 4 H)
469		4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-hidroxilo,4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-bromo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	579.0	0.71	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.18 -1.35 (m, 2 H) 1.49 -1.68 (m, 3 H) 1.86 -2.00 (m, 5 H) 2.04 -2.15 (m, 3 H) 2.17 -2.25 (m,3 H) 2.72 -2.89 (m, 2 H) 2.94 - 3.08 (m, 2 H) 3.41 (d, J = 1.17 Hz, 3 H) 3.46 - 3.60 (m, 1 H) 3.72 - 3.91 (m, 2 H) 4.01 - 4.14 (m, 1 H) 4.70 (t, J = 8.22Hz, 1 H) 5.03 -

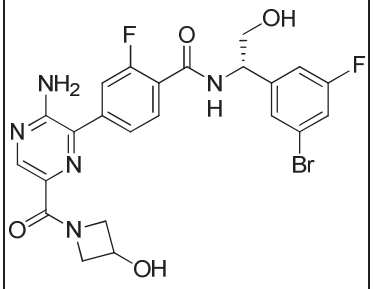
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					5.24 (m, 2 H) 7.14 - 7.26 (m, 1 H) 7.27 - 7.35 (m, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.56 - 7.74 (m, 2 H) 7.82 - 8.03 (m, 2 H)
470		4-(3-amino-6-((1S,3R)-4,4-di-fluoro-3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	521.1	0.76	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.16 -1.28 (m, 1 H) 1.75 -1.98 (m, 4 H) 2.07 -2.28 (m, 2 H) 2.83 - 3.06 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.03 - 4.19(m, 1 H) 5.11 - 5.27 (m, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 1 H) 7.35 (d, J = 6.26 Hz, 2 H) 7.42 - 7.49 (m, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 1 H) 7.66 - 7.73 (m,

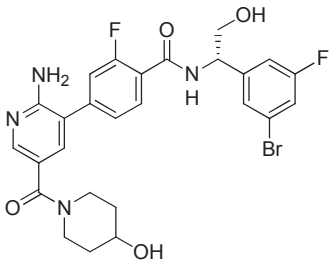
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					1 H) 7.79 - 7.88 (m, 1 H) 7.90 (s, 1 H)
471		4-(3-amino-6-((1R,3R)-4,4-difluoro-3-hidroxiciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxietil)-2-fluorobenzamida	521.1	0.76	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07 -1.37 (m, 3 H) 1.74 -2.12 (m, 6 H) 2.12 -2.41 (m, 3 H) 3.04 - 3.24 (m, 3 H) 3.75 - 3.90 (m, 2 H) 3.92 -4.05 (m, 2 H) 5.10 - 5.27 (m, 2 H) 7.35 (d, J = 6.65 Hz, 3 H) 7.40 - 7.52 (m, 1 H) 7.56 - 7.75 (m, 2 H) 7.78 - 7.99 (m, 2 H)

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
472		4-(3-amino-6-((1R,3S)-4,4-di-fluoro-3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	521.1	0.76	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.23 (s, 2 H) 1.71 - 2.04 (m, 5 H) 2.06 -2.24 (m, 2 H) 2.26 -2.46 (m, 1 H) 2.82 - 3.05 (m, 2 H) 3.86 (t, J = 5.67Hz, 3 H) 4.01 - 4.18 (m, 1 H) 5.19 (s, 2 H) 7.18 - 7.41 (m, 3 H) 7.46 (s, 1 H) 7.70 (d, J = 0.78 Hz, 2 H) 7.77 - 7.99 (m, 2 H)
473		(S)-4-(3-amino-6-(morfolin-4-carbonil)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-	563.9	0.71	^{1}H RMN (500 MHz, ACETONITRILO-*d*3) δ ppm 3.56 - 3.99 (m, 13 H) 5.06 - 5.23 (m, 1 H) 5.78 - 6.13 (m, 2 H) 7.22 (d, J =

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			8.20 Hz, 1 H) 7.27 -7.36 (m, 1 H) 7.41 - 7.79 (m, 5 H) 7.89 - 8.05 (m, 1 H) 8.25 - 8.43 (m, 1 H)
474		(S)-4-(2-amino-5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-3-il)-N-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	562.9	0.63	^{1}H RMN (500 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 3.49 - 3.74 (m, 7 H) 3.77 - 3.94 (m, 2 H) 5.15 (br. s., 1 H) 7.15 - 7.52 (m, 5 H) 7.62 - 7.83 (m, 2H) 7.92 - 8.07 (m, 2 H)

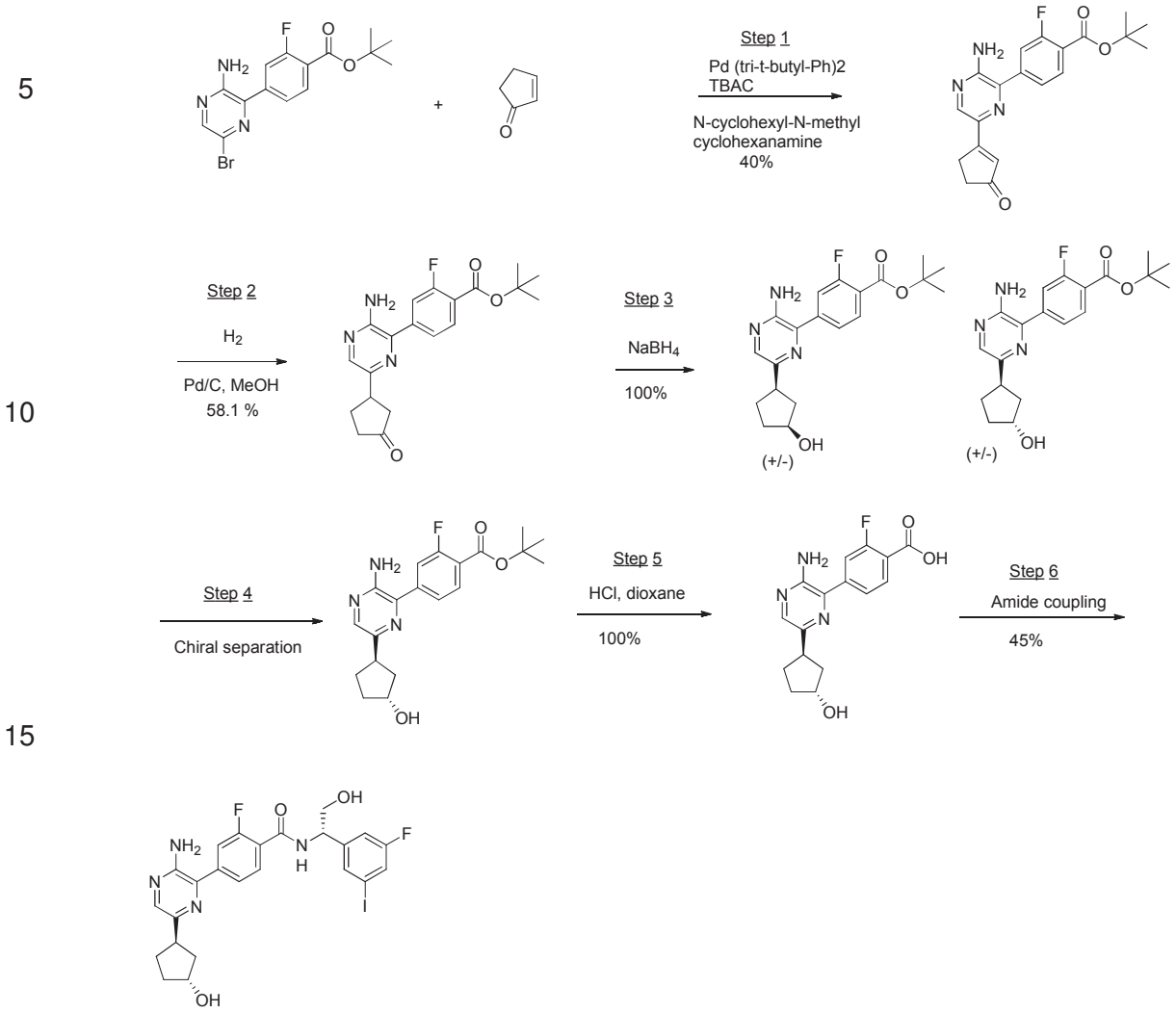
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
475		(S)-4-(3-amino-6-(4-(hidroxi-metil)-piperidin-1-carbonil)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	592.0	0.68	^{1}H RMN (500 MHz, ACETONITRILO-*d*3) δ ppm 1.12 - 1.36 (m, 2 H) 1.60 -1.87 (m, 4 H) 2.71 -2.92 (m, 2 H) 2.98 - 3.22 (m, 1 H) 3.39 (d, J = 5.99 Hz, 2 H) 3.85 (dd, J = 18.29, 5.36 Hz, 2 H) 4.12 - 4.36 (m, 1 H) 4.48 - 4.68 (m, 1 H) 5.04 - 5.25 (m, 1 H) 5.58 - 5.82 (m, 2 H) 7.15 - 7.26 (m, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.54 - 7.73 (m, 3 H) 7.97 (s, 1 H) 8.23 - 8.38 (m, 1 H)

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
476		(S)-4-(3-amino-6-(3-hidroxi-azetidin-1-carbonil)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	549.9	0.66	^{1}H RMN (500 MHz, ACETONITRILO-*d*3) δ ppm 3.74 - 3.99 (m, 3 H) 4.25 - 4.44 (m, 2 H) 4.58 (ddd, J = 6.62, 4.10, 2.52 Hz, 1 H) 4.81 (d, J = 7.25Hz, 1 H) 5.16 (d, J = 5.04 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 2 H) 7.22 (d, J = 9.77 Hz, 1 H) 7.32 (dt, J = 8.20, 2.05 Hz, 1 H) 7.48 (d, J = 1.26 Hz, 1 H) 7.58 - 7.77 (m,3 H) 7.91 - 8.05 (m, 1 H) 8.49 - 8.74 (m, 1 H)

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
477		(S)-4-(2-amino-5-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-piridin-3-il)-N-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	577.0	0.59	^{1}H RMN (500 MHz, ACETONITRILO-*d*3) δ ppm 1.32 - 1.57 (m, 2 H) 1.74 -1.89 (m, 3 H) 3.29 (ddd, J = 13.16, 9.54, 3.15 Hz, 2 H) 3.73 - 3.91 (m, 3H) 3.91 - 4.17 (m, 1 H) 5.15 (d, J = 5.67 Hz, 1 H) 7.12 - 7.52 (m, 4 H) 7.68 (br. s., 1 H) 7.80 (d, J = 1.89 Hz, 1 H) 7.91 - 8.08 (m, 2 H)

Ejemplo 453

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida



Paso 1. 4-(3-amino-6-(3-oxo-ciclopent-1-en-1-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo:

Una mezcla de 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (1 gramo, 2.72 milimoles), ciclopent-2-enona (0.892 gramos, 10.86 milimoles), N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (1.061 gramos, 5.43 milimoles), bis-(tri-terbutil-fosfina)-paladio(0)

(0.069 gramos, 0.136 milimoles), TBAC (0.075 gramos, 0.272 milimoles) en dioxano (7 mililitros) se pasó por microondas a 135^{0}C durante 25 minutos. Después de enfriarse, la mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con 10 mililitros de dicloro-metano (DCM), se sonicó durante 5 minutos, se filtró, y el sólido se lavó con 3 mililitros de dicloro-metano (DCM). La solución combinada de dicloro-metano (DCM) se aplicó directamente para la separación de la columna de sílice ISCO (columna de 40 gramos, 10 a 90 por ciento de EtOAc en heptano). Se obtuvieron 400 miligramos del producto deseado como un sólido amarillo claro. LCMS (m/z): (MH^+) 370.0, 0.903 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.12 -1.26 (m, 5 H) 1.55 (s, 10 H) 1.59 -1.72 (m, 5 H) 2.41 (dt, J = 5.09, 2.15 Hz, 3 H) 2.48 (dt, J = 3.62, 1.91Hz, 3 H) 3.00 (dd, J = 5.09, 2.35 Hz, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 6.66 (t, J = 1.76 Hz, 1 H) 7.09 (s, H) 7.55 - 7.69 (m, H) 7.83 - 7.95 (m, 1 H) 8.57 (s, 1 H).

Paso 2: 4-(3-amino-6-(3-oxo-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo:

Al 4-(3-amino-6-(3-oxo-ciclopent-1-en-1-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (650 miligramos, 1.760 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros), se le agregaron 15 mililitros de dicloro-metano (DCM) con agitación hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se purgó mediante nitrógeno durante 5 minutos, entonces se agregó Pd/C (300 miligramos, el 10 por ciento, tipo Degussa), y la mezcla resultante se desgasificó mediante corriente de N_2 durante 15 minutos. Después de equipar con un globo de gas de hidrógeno, la

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, y la solución filtrada se concentró, y el material crudo se purificó mediante ISCO. (24 gramos de gel de sílice, 20 a 80 por ciento de EtOAc en heptano), para proporcionar 380 miligramos del producto deseado como un sólido amarillo claro. 58.1 por ciento de rendimiento. LC-MS (m/z): (MH^+) 372.1, 0.829 minutos.

Paso 3: (+/-)4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo y (+/-)4-(3-amino-6-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo:

A una solución de 4-(3-amino-6-(3-oxo-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (200 miligramos, 0.538 milimoles) en metanol (MeOH) (4 mililitros) a -78°C se le agregó $NaBH_4$ (61.1 miligramos, 1.615 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora a -78°C, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl saturado (4 mililitros), y el baño de enfriamiento se removió, y la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente, entonces se agregó solución saturada de $NaHCO_3$ (4 mililitros). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvieron aproximadamente 210 miligramos del producto crudo. El producto crudo se disolvió en 4 mililitros de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se filtró, y se purificó mediante HPLC de preparación. El compuesto más polar fue *trans* (deseado, salió más temprano), el compuesto menos polar fue *cis*,

salió más tarde. Después de neutralizar con NaOH 1N, se obtuvieron los compuestos *trans* y *cis* como los compuestos de base libre.

El (+/-)4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo: 40 miligramos, 19.9 por ciento de rendimiento, trans. LC-MS (m/z): (MH^+) 374.1, 0.81 minutos, RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.61 (s, 9 H) 1.69 -1.82 (m, 1 H) 1.88 -2.25 (m, 6 H) 2.59 -2.77 (m, 1 H) 3.32 - 3.56 (m, 1 H) 4.31 - 4.48(m, 1 H) 5.07 (br. s., 2 H) 7.59 (dd, J = 12.13, 1.56 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J = 8.02, 1.76 Hz, 1 H) 7.88 - 8.03 (m, 2 H).

El (+/-)4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo: 150 miligramos, 74.6 por ciento de rendimiento, cis . LC-MS (m/z): (MH^+) 374.1, 0.81 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm: 1.55 -1.67 (m, 9 H) 1.69 -1.89 (m, 2 H) 1.91 -2.03 (m, 4 H) 2.05 -2.13 (m, 1 H) 2.21 -2.33 (m, 1 H) 3.21 -3.41 (m, 1 H) 3.99 (s, 1 H) 4.20 - 4.34 (m, 1 H) 5.04 - 5.23 (m, 2 H) 7.50 - 7.58 (m, 1 H) 7.58 - 7.67 (m, 1 H) 7.90 - 8.05 (m, 2 H).

<u>Paso 4: 4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo y 4-(3-amino-6-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo:</u>

Los dos isómeros trans (160 miligramos total) se separaron mediante columna quiral: columna OJ (21 X 250 milímetros), SFC = 100 mililitros/minuto, CO_2/EtOH = 85/15, carga: 70 miligramos/7 mililitros de EtOH, 274 bar. Se obtuvieron 80 miligramos de cada enantiómero.

El 4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo: RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1.04 (t, J = 6.85 Hz, 1 H) 1.47 -1.73 (m, 11 H) 1.75 -1.86 (m, 2 H) 1.89 -2.18 (m, 2 H) 3.15 (s, 1 H) 3.30 (s, 4H) 3.97 - 4.16 (m, 1 H) 4.19 - 4.39 (m, 1 H) 4.44 - 4.59 (m, 1 H) 6.10 (s, 2 H) 7.57 (d, J = 12.13 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J = 8.02, 1.76 Hz, 1 H) 7.77 - 8.01 (m, 2 H).

El 4-(3-amino-6-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo: RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1.04 (t, J = 6.85 Hz, 1 H) 1.14 -1.28 (m, 1 H) 1.50 -1.57 (m, 10 H) 1.59 -1.71 (m, 1 H) 1.75 -1.87 (m, 2 H)1.89 -2.14 (m, 2 H) 3.15 (s, 1 H) 3.30 (s, 4 H) 4.18 - 4.37 (m, 1 H) 4.42 - 4.55 (m, 1 H) 6.10 (s, 2 H) 7.51 - 7.60 (m, 1 H) 7.63 (dd, J = 8.02, 1.76 Hz,1 H) 7.81 - 7.95 (m, 2 H).

Paso 5. Ácido 4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

Procedimiento: A una solución de 4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (7 miligramos, 0.019 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (0.361 mililitros, 4.69 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró, y se secó adicionalmente al alto vacío para proporcionar el producto deseado como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA), la cual se utilizó en el siguiente paso directamente. (6 miligramos, 100 por ciento de rendimiento) LC-MS (m/z): 318.1 (MH^+), 0.46 minutos.

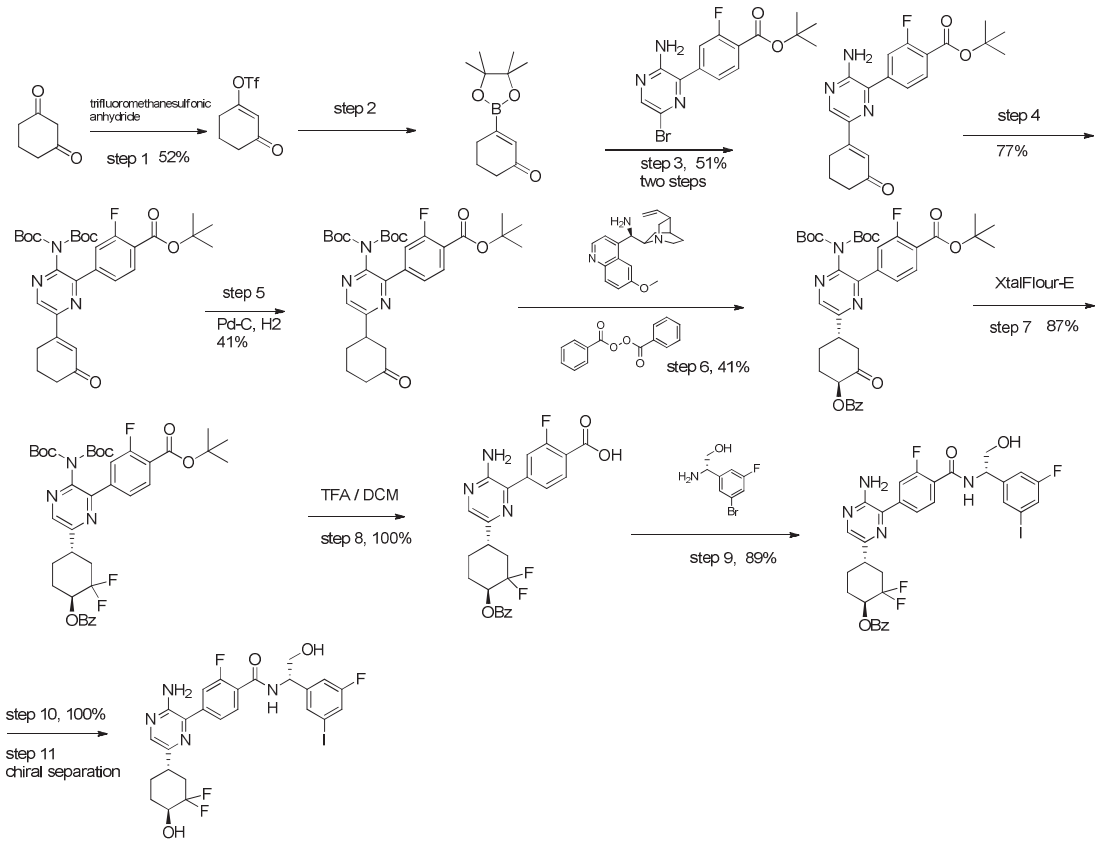
Paso 6: 4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-

fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida:

A una mezcla de ácido 4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (6 miligramos, 0.019 milimoles), (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etanol (8.96 miligramos, 0.028 milimoles), HOAt (5.15 miligramos, 0.038 milimoles), y EDC (7.25 miligramos, 0.038 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), se le agregó DIEA (0.036 mililitros, 0.208 milimoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua tres veces y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto crudo como un líquido viscoso amarillo claro. Este crudo se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el producto deseado (6 miligramos, 45.2 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo claro, una sal de ácido trifluoro-acético. LC-MS: (MH^+) 581.0 a 0.726 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.56 -1.82 (m, 2 H) 2.01 -2.30 (m, 3 H) 3.47 (t, J = 8.61 Hz, 1 H) 3.73 - 3.92 (m, 3 H) 4.32 - 4.45 (m, 2 H) 5.05 - 5.19 (m, 1 H) 7.16 - 7.27 (m, 1 H) 7.48 (dt, J = 8.12, 1.81 Hz, 1 H) 7.56 - 7.71 (m, 4 H) 7.74 - 7.81 (m, 1 H) 7.97 (t, J = 7.83 Hz, 1 H).

Ejemplo 456

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1S,4S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida



Paso 1: Trifluoro-metan-sulfonato de 3-oxo-ciclohex-1-en-1-ilo:

A una solución de ciclohexan-1,3-diona (8 gramos, 71.3 milimoles) en CH_2Cl_2 (120 mililitros) a 0^0C (baño de agua helada), bajo nitrógeno, se le agregó carbonato de sodio (8.32 gramos, 78 milimoles). La mezcla resultante se agitó a 0^0C durante 10 minutos. Se agregó una solución de trifluoro-metan-sulfónico anhídrido (12.05 mililitros, 71.3 milimoles) en 35 mililitros de dicloro-metano (DCM) por goteo durante 1 hora. La mezcla se agitó a 0^0C durante 1.5 horas. La mezcla se filtró a través de embudo de vidrio sinterizado, y se agregaron 60 mililitros de $NaHCO_3$ saturado lentamente. La capa orgánica entonces se separó y se lavó con 40 mililitros de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para proporcionar 9

gramos (52 por ciento de rendimiento) del producto deseado como un líquido amarillo ligero. LC-MS (m/z): (MH^+) 244.9, 0.72 minutos.

Paso 2: Ácido (3-oxo-ciclohex-1-en-1-il)-borónico de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-ciclohex-2-enona:

Una mezcla de trifluoro-metan-sulfonato de 3-oxo-ciclohex-1-en-1-ilo (9 gramos, 36.9 milimoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (14.04 gramos, 55.3 milimoles), acetato de potasio (10.85 gramos, 111 milimoles), y $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (0.808 gramos, 1.106 milimoles) en dioxano (80 mililitros) se inundó con nitrógeno durante 5 minutos, y entonces se calentó a 90°C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se filtró, y el sólido se lavó con 20 mililitros dioxano caliente, 3 veces. La solución combinada se concentró hasta que dejó aproximadamente 70 mililitros de dioxano. Este producto (en dioxano) se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS (m/z): MH+=140.8 (ácido borónico), 0.284 minutos.

Paso 3: 4-(3-amino-6-(3-oxo-ciclohex-1-en-1-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo: Un RB de 250 mililitros se cargó con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-ciclohex-2-enona (7.00 gramos, 31.5 milimoles) (en aproximadamente 70 mililitros de dioxano), 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (5.8 gramos, 15.75 milimoles)), $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (0.576 gramos, 0.788 milimoles), y entonces Na_2CO_3 saturado (25 mililitros). La mezcla resultante se inundó con nitrógeno durante 15 minutos. Entonces se agregó DME (10 mililitros). La mezcla se agitó a 100^0C durante la noche. Se agregaron acetato de etilo (150 mililitros), y agua (50

mililitros), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Los materiales orgánicos se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se evaporaron, para proporcionar el material deseado crudo como un semi-sólido pegajoso color oscuro. Este sólido se tomó en aproximadamente 30 mililitros de éter, se sonicó durante 10 minutos, y el sólido precipitado amarillo se filtró, y se lavó con éter frío (5 mililitros, 3 veces), se secó al alto vacío para proporcionar el producto deseado (3.1 gramos, 51.3 por ciento), como un sólido amarillo. LC-MS (m/z): (MH^+) 384.2, 0.92 minutos.

Paso 4: 4-(3-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-6-(3-oxo-ciclohex-1-en-1-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo:

A una suspensión de 4-(3-amino-6-(3-oxo-ciclohex-1-en-1-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (3 gramos, 7.82 milimoles) en acetonitrilo (25 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó DMAP (0.048 gramos, 0.391 milimoles), seguido por anhídrido de Boc (6.36 mililitros, 27.4 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó mediante separación de ISCO (80 gramos de sílice, 30 minutos, 5 a 60 por ciento de EtOAc en heptano). El producto deseado se obtuvo como un líquido pegajoso color amarillo ligero, que se solidificó después de reposar durante la noche. (3.5 gramos, 6.00 milimoles, 77 por ciento de rendimiento). LC-MS

(m/z): (MH^+) 584.2, 1.286 minutos. ^1H RMN (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 0.91 (s, 1 H) 1.31 (s, 16 H) 1.61 (s, 7 H) 1.88 -2.03 (m, 1 H) 2.16 (s, 2 H) 2.50 (d, J = 7.04 Hz, 2H) 2.85 - 3.09 (m, 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.51 - 7.71 (m, 2 H) 7.91 - 8.11 (m, 1 H) 8.92 (s, 1 H).

Paso 5: 4-(3-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-6-(3-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo:

A una solución de 4-(3-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-6-(3-oxo-ciclohex-1-en-1-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (3 gramos, 5.14 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros), y dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó Pd-C (10 por ciento, Deggussa, 1.094 gramos, 1.028 milimoles). La mezcla resultante se inundó con hidrógeno durante 10 minutos, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtró y la solución se concentró. La separación de columna de sílice ISCO (80 gramos de sílice, 30 minutos, 5 a 60 por ciento de EtOAc en heptano) proporcionó el producto deseado como un líquido pegajoso color amarillo ligero, que se solidificó después de reposar durante la noche. (1.485 gramos, 2.54 milimoles, 49.3 por ciento de rendimiento). LC-MS (m/z): (MH^+) 586.3, 1.17 minutos.

Paso 6: 4-(6-((1S,4S)-4-(benzoiloxi)-3-oxo-ciclohexil)-3-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo y 4-(6-((1R,4R)-4-(benzoiloxi)-3-oxo-ciclohexil)-3-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo:

A: Preparación del catalizador de base libre: 300 miligramos de (S)(6-metoxi-quinolin-4-il)((1S,2R,4S,5R)-5-vinil-quinuclidin-2-il)-metanamina (sal de tri-HCl) se disolvieron en 20 mililitros de dicloro-metano (DCM), entonces se neutralizaron con NaOH 1N (5 mililitros), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 mililitros, 2 veces), y agua (5 mililitros, 2 veces), se secó, se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto como un base libre. (200 miligramos de base libre amina en 4 mililitros de dioxano).

B: Un frasco de microondas de 10 mililitros, equipado con una barra de agitación magnética, se cargó con 4-(3-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-6-(3-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (1.485 gramos, 2.54 milimoles), BHT (hidroxi-tolueno butilado, 0.067 gramos, 0.304 milimoles), (S)(6-metoxi-quinolin-4-il)((1S,2R,4S,5R)-5-vinil-quinuclidin-2-il)-metanamina (0.098 gramos, 0.304 milimoles) (en 2 mililitros de dioxano), y ácido tricloro-acético (0.050 gramos, 0.304 milimoles). Entonces se agregó dioxano (1 mililitro), y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos antes de agregar peroxi-anhídrido benzoico (0.983 gramos, 4.06 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM), se trató con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a aproximadamente 3 mililitros de dicloro-metano (DCM). El crudo (en 3 mililitros de dicloro-metano (DCM)) se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea ISCO, eluyendo con a EtOAc en heptano (10

a 45 por ciento de EtOAc en heptano, 120 gramos de columna de gel de sílice, 35 minutos). La enantioselectividad podría no determinarse en esta etapa mediante el análisis de fase quiral de HPLC. No se observaron separaciones mediante todas las columnas/métodos disponibles. Este producto se utilizó directamente en la reacción del siguiente paso. (730 miligramos, 40.8 por ciento de rendimiento) LC-MS (m/z): (MH^+) 706.3 a 1.38 minutos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 -1.41 (m, 19 H) 1.46 -1.67 (m, 11 H) 2.08 -2.22 (m, 1 H) 2.26 -2.42 (m, 2 H) 2.50 -2.67 (m, 1 H) 2.70 a 2.91 (m, 1 H) 3.08 (s, 1 H) 3.26 - 3.49 (m, 1 H) 4.03 - 4.19 (m, 1 H) 5.49 - 5.67 (m, 1 H) 7.26 (d, J = 0.78 Hz, 2 H) 7.40 - 7.66 (m, 5 H) 7.97 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 8.07 - 8.19 (m, 2 H) 8.41 (s, 1 H).

Paso 7: 4-(6-(4-(benzoiloxi)-3,3-difluoro-ciclohexil)-3-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo:

A una solución de 4-(6-((1S,4S)-4-(benzoiloxi)-3-oxo-ciclohexil)-3-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (730 miligramos, 1.034 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (7 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó XtalFlour-E (939 miligramos, 4.14 milimoles), seguido por trifluorhidrato de trietil-amina (0.674 mililitros, 4.14 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se filtró y la solución filtrada se aplicó directamente para la separación ISCO: 24 gramos de gel de sílice, 0 a 70 por ciento de EtOAc en heptano, 30 minutos. Se obtuvo un sólido amarillo claro (670 miligramos, 0.902 milimoles, 87 por ciento de rendimiento). LC-MS (m/z): (MH^+) 728.0 a

0.95 minutos (método de MS no polar). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 (s, 2 H) 1.19 -1.39 (m, 21 H) 1.48 -1.68 (m, 11 H) 1.86 -2.08 (m, 2 H) 2.08 -2.21 (m, 1 H) 2.26 -2.47(m, 2 H) 2.47 -2.63 (m, 1 H) 3.21 - 3.44 (m, 1 H) 5.22 - 5.51 (m, 1 H) 7.41 - 7.55 (m, 4 H) 7.60 (s, 1 H) 7.96 (d, J = 7.82 Hz, 1 H) 8.06 - 8.19 (m, 2H) 8.42 (s, 1 H).

Paso 8: Ácido 4-(3-amino-6-(4-(benzoiloxi)-3,3-difluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico:

A una solución de 4-(6-(4-(benzoiloxi)-3,3-difluoro-ciclohexil)-3-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (670 miligramos, 0.921 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (12 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (4.96 mililitros, 64.4 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, se neutralizó con $NaHCO_3$ dos veces, luego con salmuera, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró, para proporcionar el producto crudo, el cual se utilizó en el siguiente paso directamente. (434 miligramos, 0.921 milimoles, 100 por ciento de rendimiento). LC-MS (m/z): (MH^+) 472.1, a 0.942 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1.07 (t, J = 7.04 Hz, 2 H) 1.83 (t, J = 10.17 Hz, 2 H) 2.16 (d, J = 5.09 Hz, 1 H) 2.29 -2.45 (m, 2 H) 3.02 (br. s., 1H) 3.16 - 3.44 (m, 9 H) 5.22 - 5.52 (m, 1 H) 5.73 (s, 1 H) 6.24 (s, 2 H) 7.44 - 7.75 (m, 5 H) 7.89 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.94 - 8.07 (m, 3 H).

Paso 9: 4-(5-amino-6-(3-fluoro-4-(((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-fenil)-pirazin-2-il)-2,2-difluoro-ciclohexilo

benzoato, 4-(5-amino-6-(3-fluoro-4-(((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-fenil)-pirazin-2-il)-2,2-difluoro-ciclohexilo benzoato:

A una mezcla de ácido 4-(3-amino-6-(4-(benzoiloxi)-3,3-difluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (434 miligramos, 0.92 milimoles) ácido 4-(3-amino-6-((4R)-4-(benzoiloxi)-3,3-difluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico, (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etanol (320 miligramos, 1.012 milimoles), HOAt (250 miligramos, 1.840 milimoles) y EDC (353 miligramos, 1.840 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros), se le agregó DIEA (1.607 mililitros, 9.20 milimoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua tres veces y salmuera, se secó, se concentró para proporcionar el producto crudo como un líquido viscoso amarillo claro.

Después de la purificación de ISCO (24 gramos de sílice, 10 a 80 por ciento de EtOAc en heptano, 35 minutos), se obtuvo el producto deseado como un líquido amarillo ligero, el cual contenía dos posible isómeros. (601 miligramos, 0.818 milimoles, 89 por ciento de rendimiento) LC-MS (m/z): (MH^+) 735.0 a 1.09 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.71 (br. s., 1 H) 1.80 -2.00 (m, 2 H) 2.18 -2.39 (m, 2 H) 2.39 -2.52 (m, 1 H) 2.53 -2.70 (m, 1 H) 3.13 (br. s.,1 H) 3.82 - 4.07 (m, 2 H) 4.78 (s, 2 H) 5.23 (d, J = 5.09 Hz, 2 H) 7.02 - 7.16 (m, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 1 H) 7.41 - 7.50 (m, 2 H) 7.50 - 7.76 (m, 5 H) 7.87 - 8.03 (m, 2 H) 8.07 - 8.23 (m, 3 H).

Paso 10: 4-(3-amino-6-(3,3-difluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida:

Al 4-(5-amino-6-(3-fluoro-4-(((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-fenil)-pirazin-2-il)-2,2-difluoro-ciclohexilo benzoato (600 miligramos, 0.817 milimoles) en metanol (MeOH) (8 mililitros), tetrahidrofurano (THF) (8 mililitros), y agua (8 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó $LiOH.H_2O$ (206 miligramos, 4.90 milimoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se le agregaron 30 mililitros de EtOAc, se lavó con agua (10 mililitros, 3 veces), se secó, se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto crudo como un líquido pegajoso color amarillo ligero, el cual se convirtió en un sólido grisáceo después de dejar reposar durante la noche. (515 miligramos, 100 por ciento de rendimiento). LC-MS (m/z): (MH^+) 631.1 a 0.771 minutos.

Paso 11: 4-(3-amino-6-((1S,4S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida:

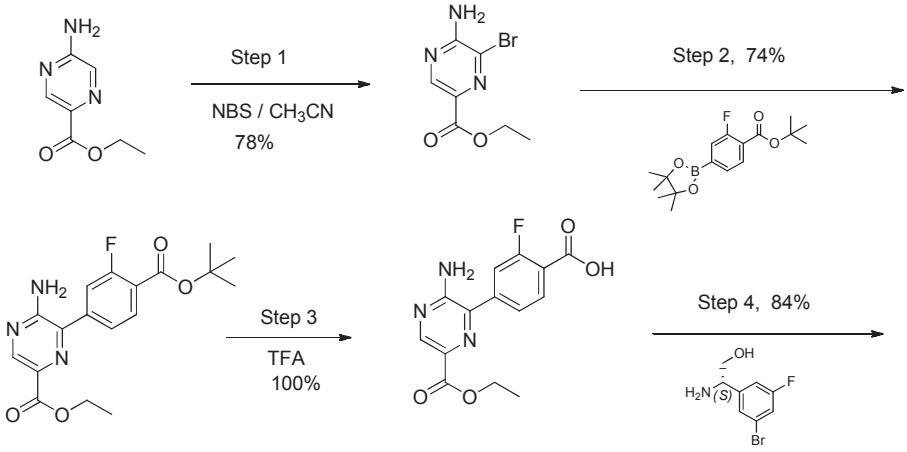
El compuesto obtenido a partir del paso 10 se purificó mediante columna quiral de separación (columna OJ (21 X 250 milímetros), SFC = 100 mililitros/minuto, CO_2/EtOH = 85/15, carga: 70 miligramos/7 mililitros de EtOH, 274 bar), para proporcionar dos compuestos puros quirales: 4-(3-amino-6-((1S,4S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida (255 miligramos, 27.8 por ciento de rendimiento). ^1H RMN

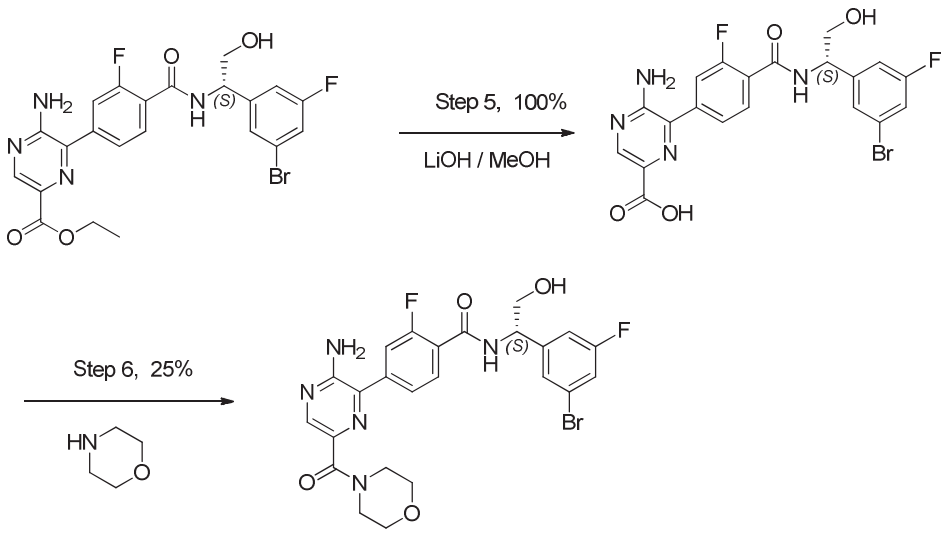
(400 MHz, DMSO) δ ppm 1.46 -1.69 (m, 2 H) 1.71 -2.26 (m, 4 H) 2.79 - 3.02 (m, 1 H) 3.58 - 3.83 (m, 2 H) 4.94 - 5.15 (m, 2 H) 5.25 -5.45 (m, 1 H) 6.11 - 6.26 (m, 1 H) 7.19 - 7.34 (m, 1 H) 7.46 - 7.56 (m, 1 H) 7.56 - 7.66 (m, 2 H) 7.66 - 7.77 (m, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.66 - 8.79 (m, 1H).

4-(3-amino-6-((1R,4R)-3,3-difluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida (53 miligramos, 5.77 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.15 -1.30 (m, 1 H) 1.48 -1.69 (m, 2 H) 1.72 -2.25 (m, 5 H) 2.77 -2.97 (m, 2 H) 3.57 - 3.84 (m, 3 H) 4.92 -5.14 (m, 2 H) 5.27 - 5.42 (m, 1 H) 6.10 - 6.24 (m, 2 H) 7.16 - 7.34 (m, 1 H) 7.46 - 7.57 (m, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 2 H) 7.67 - 7.77 (m, 1 H) 7.95 (s, 1H) 8.63 - 8.80 (m, 1 H).

Ejemplo 473

Síntesis de (S)-4-(3-amino-6-(morfolin-4-carbonil)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida





Paso 1: 5-amino-6-bromo-pirazin-2-carboxilato de etilo

A una solución de 5-amino-pirazin-2-carboxilato de etilo (880 miligramos, 5.26 milimoles) en acetonitrilo (20 mililitros), a temperatura ambiente, se agregó NBS (984 miligramos, 5.53 milimoles), la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera y agua, se secó, se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante ISCO (columna de 24 gramos de gel de sílice, del 0 al 50 por ciento de EtOAc en heptano, 30 minutos). 1.01 gramos, 78 por ciento de rendimiento. LC-MS (m/z): 247.9 (MH^+), 0.51 minutos.

Paso 2: 5-amino-6-(4-(terbutoxi-carbonil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de 5-amino-6-bromo-pirazin-2-carboxilato de etilo (210 miligramos, 0.853 milimoles), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de terbutilo (357 miligramos, 1.109

milimoles), aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (69.7 miligramos, 0.085 milimoles), y Na_2CO_3 (362 miligramos, 3.41 milimoles) (se utilizó una solución 2M) en DME (5 mililitros) se colocó en un frasco de 20 mililitros y se selló. La mezcla se pasó por microondas durante 15 minutos a 110°C. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua dos veces y salmuera, se secó, se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo claro. El producto crudo se purificó mediante ISCO (12 gramos, del 10 al 55 por ciento de EtOAc en heptano, 30 minutos), para proporcionar 228 miligramos (74 por ciento de rendimiento) de un sólido amarillo claro. LC-MS (m/z): 362.1 (MH^+), 0.89 minutos.

Paso 3: Ácido 4-(3-amino-6-(etoxi-carbonil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

A una solución de 5-amino-6-(4-(terbutoxi-carbonil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-carboxilato de etilo (0.253 gramos, 0.7 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (4 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2.157 mililitros, 28.0 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de la reacción se concentró y se secó adicionalmente para proporcionar el producto crudo deseado como una sal de ácido trifluoro-acético. Este producto se utilizó directamente en el siguiente paso. Se obtuvieron 0.214 gramos (100 por ciento de rendimiento) de un líquido claro pegajoso. LC-MS (m/z): 306.1 (MH^+), 0.563 minutos.

Paso 4: (S)-5-amino-6-(4-((1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-

etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-carboxilato de etilo

A una mezcla de ácido 4-(3-amino-6-(etoxi-carbonil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (0.214 gramos, 0.7 milimoles), (S)-2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etanol (272 miligramos, 1.009 milimoles), HOAt (187 miligramos, 1.376 milimoles), y EDC (264 miligramos, 1.376 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2.5 mililitros), se le agregó DIEA (0.961 mililitros, 5.50 milimoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua tres veces y salmuera, se secó, y se concentró para proporcionar el producto crudo como un líquido viscoso amarillo claro. La purificación ISCO (12 gramos de sílice, del 10 al 90 por ciento de EtOAc en heptano, 30 minutos) proporcionó el producto deseado (200 miligramos, 84 por ciento de rendimiento), como un líquido amarillo claro. LC-MS (m/z): 522.9 (MH^+), 0.787 minutos.

Paso 5: Ácido (S)-5-amino-6-(4-((1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-carboxílico

Una mezcla de (S)-5-amino-6-(4-((1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-carboxilato de etilo (220 miligramos, 0.422 milimoles), y $LiOH.H_2O$ (142 miligramos, 3.38 milimoles) en metanol (MeOH) (2 mililitros), tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros) y agua (2 mililitros), se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, al residuo se le agregaron 2 mililitros de agua, Entonces se agregó HCl 3N con agitación hasta que el pH final fue de aproximadamente 4. La mezcla resultante se

concentró entonces y se secó adicionalmente para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo claro. (208 miligramos, 0.422 milimoles, 100 por ciento de rendimiento). LC-MS (m/z): 494.9 (MH^+), 0.653 minutos.

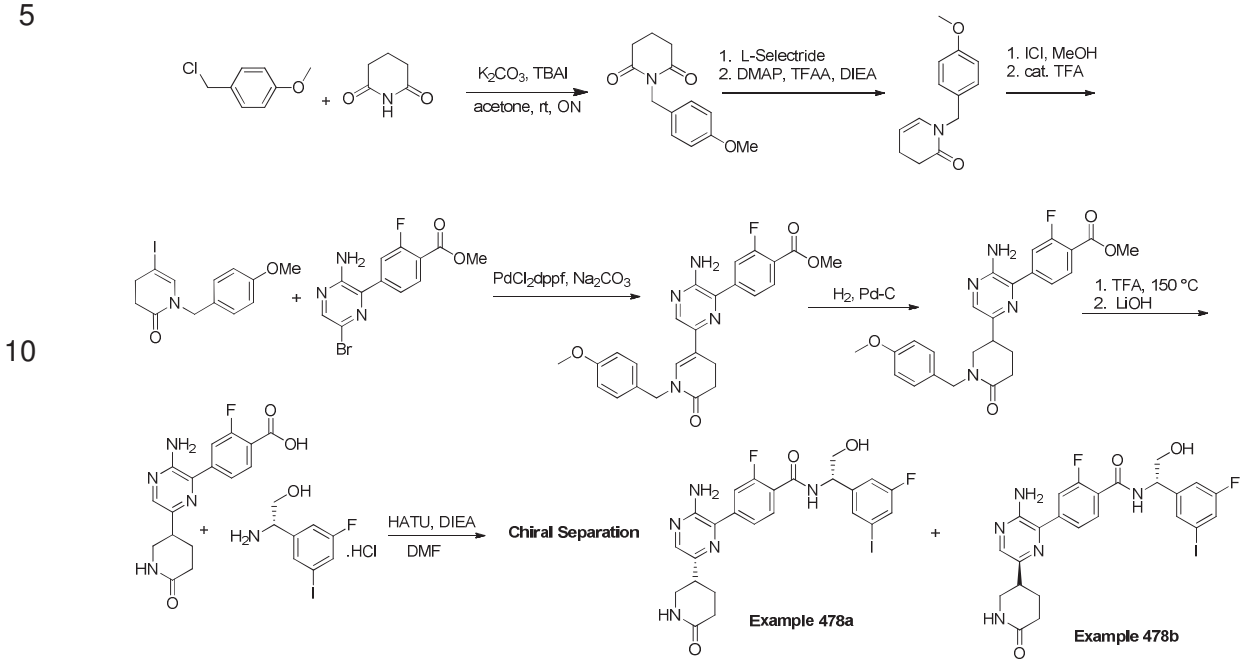
Paso 6: (S)-4-(3-amino-6-(morfolin-4-carbonil)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

A una mezcla de ácido (S)-5-amino-6-(4-((1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-carboxílico (40 miligramos, 0.081 milimoles), morfolina (28.3 miligramos, 0.324 milimoles), HOAt (33.1 miligramos, 0.243 milimoles), y EDC (46.6 miligramos, 0.243 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros), se le agregó DIEA (0.170 mililitros, 0.973 milimoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua tres veces y salmuera, se secó, y se concentró, para proporcionar el producto crudo como un líquido viscoso amarillo claro. El producto crudo se disolvió en 1.5 mililitros de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se filtró, y se purificó mediante HPLC de preparación. (14 miligramos, 25.3 por ciento de rendimiento). LC-MS (m/z): 563.9 (MH^+), 0.707 minutos. ^1H RMN (500 MHz, ACETONITRILO-*d*3) δ ppm 3.56 - 3.99 (m, 13 H) 5.06 - 5.23 (m, 1 H) 5.78 - 6.13 (m, 2 H) 7.22 (d, J = 8.20 Hz, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 1 H) 7.41 - 7.79 (m, 5 H) 7.89 - 8.05 (m, 1 H) 8.25 - 8.43 (m, 1 H).

Ejemplo 478a y 478b

4-(3-amino-6-((R)-6-oxo-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-

(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida (Ejemplo 478a), y 4-(3-amino-6-((S)-6-oxo-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida (Ejemplo 478b).



1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-2,6-diona: La glutarimida (5 gramos, 44.2 milimoles) se suspendió en acetona (volumen: 100 mililitros), y entonces se le agregaron K_2CO_3 (12.22 gramos, 88 milimoles), Bu_4NI (3.27 gramos, 8.84 milimoles), y 4-metoxi-cloruro de bencilo (6.02 mililitros, 44.2 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de Celite y entonces se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 50 por ciento de EtOAc/heptano), para proporcionar 8.99 gramos del producto deseado

como un sólido incoloro. LCMS (m/z): (MH^+), 234.2, 0.66 minutos.

1-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-piridin-2(1H)-ona: La 1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-2,6-diona (8.99 gramos, 38.5 milimoles) se disolvió en tolueno (volumen: 128 mililitros), y se enfrió a -78°C. Se agregó L-Selectrida (42.4 mililitros, 42.4 milimoles), por goteo y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de 1 hora, se observó la pasta acuosa espesa junto con el precipitado. La mezcla de reacción dicho de una manera breve se pulió fuera del baño de enfriamiento para homogeneizar la mezcla. Entonces se agregó DMAP (0.047 gramos, 0.385 milimoles) en una porción, y entonces se agregó DIEA (38.4 mililitros, 220 milimoles), y entonces se agregó TFAA (6.53 mililitros, 46.2 milimoles). Entonces se removió el matraz de enfriamiento, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se apagó con agua, y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el residuo crudo el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea para proporcionar 7.66 gramos del producto deseado como un jarabe amarillo. LCMS (m/z): (MH^+), 234.2, 0.73 minutos.

5-yodo-1-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-piridin-2(1H)-ona: Se disolvió 1-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-piridin-2(1H)-ona (2 gramos, 9.21 milimoles) en metanol (MeOH) (90 mililitros), y se enfrió a -78°C. Se agregó lentamente ICl (13.81 mililitros, 13.81 milimoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora y entonces se agregó $Na_2S_2O_3$ saturado y la mezcla se agitó hasta que se observó la temperatura

ambiente. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM), y se lavó con $Na_2S_2O_3$ saturado y entonces con agua, y se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (40 mililitros), y se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (100 microlitros), y se calentó inmediatamente a 145°C durante 15 minutos, y entonces se enfrió a 0°C y se agregó ET_3N (5 mililitros). La mezcla se agitó durante 1 hora, y se concentró al vacío, y entonces el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (0 a 20 por ciento de EtOAc/heptano), para proporcionar el producto deseado como un jarabe gomoso. LCMS (m/z): (MH^+), 344.1, 0.88 minutos.

4-(3-amino-6-(1-(4-metoxi-bencil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo: 5-yodo-1-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-piridin-2(1H)-ona (630 miligramos, 1.836 milimoles), aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (150 miligramos, 0.184 milimoles), 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (1028 miligramos, 2.75 milimoles), y Na_2CO_3 (2754 microlitros, 5.51 milimoles) se combinaron en un matraz y entonces se agregó DME (Volumen: 6120 microlitros). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno y entonces finalmente se calentó a 90°C durante 2 horas hasta que se observó que se completó el consumo del partida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y la capa orgánica se separó y se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 60 por ciento de EtOAc/DCM), para proporcionar

361 miligramos del producto deseado como un sólido amarillo. LCMS (m/z): (MH^+), 463.1, 0.88 minutos.

4-(3-amino-6-(6-oxo-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo: 4-(3-amino-6-(1-(4-metoxi-bencil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (361 miligramos, 0.781 milimoles) se disolvió en metanol (MeOH) (volumen: 7 mililitros), y entonces se agregó Pd-C (400 miligramos, 3.76 milimoles). La mezcla se evacuó y se purgó con hidrógeno tres veces y finalmente, la mezcla se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante la noche. La siguiente mañana, se obtuvo el producto deseado junto con amino-pirazina sobre-reducida. La mezcla se filtró sobre Celite, y el filtrado se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM) y se agitó bajo aire durante 1 día y entonces se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 50 por ciento DCM/EtOAc), para proporcionar 144 miligramos el producto deseado como un sólido amarillo. LCMS (m/z): (MH^+), 465.1, 0.81 minutos.

Ácido 4-(3-amino-6-(6-oxo-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico: El 4-(3-amino-6-(6-oxo-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (144 miligramos, 0.310 milimoles) se disolvió en ácido trifluoro-acético (TFA) (Volumen: 3 mililitros), y se calentó a 150°C durante 30 minutos en microondas. El solvente se evaporó al vacío, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno tres veces para proporcionar la lactama desbencilada cruda. Este producto crudo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (volumen: 3 mililitros,

Proporción: 3), y metanol (MeOH) (volumen: 1.500 mililitros, Proporción: 1.5), y a la mezcla se le agregó LiOH (0.037 gramos, 1.550 milimoles) disuelto en agua (volumen: 1.500 mililitros, Proporción: 1.5). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al vacío, y el residuo se neutralizó con 2 mililitros (4.0 N HCl), y el solvente se evaporó. El residuo se destiló azeotrópicamente una vez con tetrahidrofurano (THF) y una vez con tolueno para proporcionar el ácido crudo, el cual se llevó hasta el siguiente paso (suponiendo el rendimiento cuantitativo) sin mayor purificación. LCMS (m/z): (MH^+), 331.2, 0.44 minutos.

4-(3-amino-6-(6-oxo-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida: El ácido 4-(3-amino-6-(6-oxo-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (41.0 miligramos, 0.124 milimoles), DIEA (0.108 mililitros, 0.620 milimoles), y HATU (94 miligramos, 0.248 milimoles) se combinaron en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.0 mililitros), y entonces se agregó (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etanol (39.4 miligramos, 0.124 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se sujetó directamente a purificación mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título como aducto del ácido trifluoro-acético (TFA). El sólido obtenido después de la liofilización se disolvió en metanol (MeOH) y se pasó a través de carbonato básico que contenía cartucho de sílice y el filtrado se concentró al vacío, para proporcionar 28.5 miligramos de la mezcla de diaestereómero. El residuo se purificó mediante SFC quiral para

proporcionar los dos diaestereómeros:

Diaesterómero 1 (Ejemplo 478a): 4-(3-amino-6-((R)-6-oxo-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida (8.8 miligramos). ^{1}H RMN (CD_3OD): 7.88 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.64 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 5.7 Hz,1H), 3.67-3.83 (m, 2H), 3.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.00-3.15 (m, 1H), 2.28-2.46 (m, 2H), 1.88-2.16 (m, 2H); LCMS (m/z): (MH^+), 594.1, 0.71 minutos.

Diaesterómero 2 (Ejemplo 478b): 4-(3-amino-6-((R)-6-oxo-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida (8.2 miligramos) ^{1}H RMN (CD_3OD): 7.89 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.65 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 5.7 Hz,1H), 3.65-3.89 (m, 2H), 3.37-3.53 (m, 2H), 2.96-3.16 (m, 1H), 2.31-2.59 (m, 2H), 1.88-2.20 (m, 2H); LCMS (m/z): (MH^+), 594.1, 0.71 minutos.

Actividad Biológica

Se midió la inhibición de ERK1 y ERK2 empleando los siguientes métodos.

<u>Ensayo de Cinasa ERK2 Activada (20 pM):</u>

Se determinó la potencia del compuesto contra la ERK2 activada utilizando una ensayo de cinasa que mide la fosforilación del sustrato peptídico de ERK biotinilado catalizada por ERK2 ([Biotina] -AHA-K-R-E-L-V-E-P-L-T-P-S-G-E-A-P-N-Q-A-L-L-R-[NH_2], la secuencia del péptido se derivó a partir del receptor de EGF: SEQ ID NO: 1). El

ensayo se llevó a cabo en HEPES 20 mM [pH de 7.5], $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1 mM, Tween-20 al 0.01 por ciento, albúmina de suero bovino (BSA) al 0.05 por ciento, utilizando ERK2 0.02 nM, péptido de ERK 400 nM y ATP 35 µM (todas las concentraciones son finales en la reacción) en un volumen total de 10.25 microlitros. Se utilizó una serie de dilución de medio log, de 16 puntos, de los compuestos en una concentración final de 41x para generar las curvas de IC_{50}. Las series de dilución de los compuestos se prepararon en DMSO al 100 por ciento. La ERK2 se incubó previamente con los compuestos durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inició mediante la adición de un cóctel de sustrato del péptido de ERK, y se permitió que el ATP procediera durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se terminó mediante la adición de 10 microlitros de un regulador de paro 2x que consiste en Tris-Cl 100 mM [pH de 7.5], EDTA 25 mM, Tween 20 al 0.01 por ciento, 20 microgramos/mililitro de Perlas Aceptoras de Proteína A AlphaScreen, 20 microgramos/mililitro de estreptavidina Perlas Donadoras (PerkinElmer, Waltham, MA), y una dilución de 1:1,000 de anticuerpo del Receptor de fosfo-EGF (Thr669) (Cat # 8808, Cell Signaling Technology, Danvers, MA). Las reacciones terminadas se leyeron después de la incubación durante la noche en la oscuridad, en un Lector de Placas EnVision Multilabel (PerkinElmer, Waltham, MA), con longitudes de onda de excitación y emisión establecidas a 680 nanómetros y 570 nanómetros, respectivamente. Los valores IC_{50} se determinaron utilizando un ajuste de cuatro parámetros.

Se utilizaron las siguientes condiciones de ensayo (ERK2 Nueva) para algunos compuestos en la siguiente Tabla, y proporcionan IC_{50}s sustancialmente similares a las del ensayo descrito anteriormente, para una IC_{50} aproximadamente 0.1 µM o mayor. Cuando se alcanzó el límite de este ensayo, se utilizó el ensayo descrito anteriormente.

La potencia del compuesto contra la ERK2 activada se determina utilizando un ensayo de cinasa que mide la fosforilación del sustrato de péptido de ERK biotinilado catalizada por ERK2 ([Biotina] -AHA-K-R-E-L-V-E-P-L-T-P-S-G-E-A-P-N-Q-A-L-L-R-[NH_2], la secuencia del péptido se derivó a partir del Receptor de EGF: SEQ ID NO: 1). El ensayo se lleva a cabo en HEPES 50 mM [pH de 7.5], $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1 mM, Tween-20 al 0.01 por ciento, albúmina de suero bovino (BSA) al 0.05 por ciento, utilizando ERK2 0.25 nM, péptido de ERK 200 nM, y ATP 35 µM (todas las concentraciones son finales en la reacción) en un volumen total de 10.25 microlitros. Se utilizó una serie de dilución de medio log, de 16 puntos, de los compuestos en una concentración final de 41x para generar las curvas de IC_{50}. Las series de dilución de los compuestos se prepararon en DMSO al 100 por ciento. La ERK2 se incubó previamente con los compuestos durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inició mediante la adición de un cóctel de sustrato del péptido de ERK, y se permitió que el ATP procediera durante 2 a 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se terminó mediante la adición de 10 microlitros de un regulador de paro 2x que consiste en Tris-Cl 100

mM [pH de 7.5], EDTA 25 mM, Tween 20 al 0.01 por ciento, 10 microgramos/mililitro de Perlas Aceptoras de Proteína A AlphaScreen, 10 microgramos/mililitro de Perlas Donadoras de estreptavidina (PerkinElmer, Waltham, MA), y 1.4 microgramos/mililitro de anticuerpo del Receptor de fosfo-EGF (Thr669) (Cat # 3056, Cell Signaling Technology, Danvers, MA). Las reacciones terminadas se leyeron después de la incubación durante la noche en la oscuridad, en un Lector de Placas EnVision Multilabel (PerkinElmer, Waltham, MA), con longitudes de onda de excitación y emisión establecidas a 680 nanómetros y 570 nanómetros, respectivamente. Los valores IC_{50} se determinaron utilizando un ajuste de cuatro parámetros.

Ensayo de Cinasa ERK1 Activada:

La potencia del compuesto contra la ERK1 activada se determinó utilizando un ensayo de cinasa que mide la fosforilación del sustrato de péptido de ERK biotinilado catalizada por ERK1 ([Biotina] -AHA-K-R-E-L-V-E-P-L-T-P-S-G-E-A-P-N-Q-A-L-L-R-[NH_2], la secuencia del péptido se derivó a partir del Receptor de EGF: SEQ ID NO: 1). El ensayo se llevó a cabo en HEPES 20 mM [pH de 7.5], $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1 mM, Tween-20 al 0.01 por ciento, albúmina de suero bovino (BSA) al 0.05 por ciento, utilizando ERK1 0.2 nM, péptido de ERK 200 nM, y ATP 45 µM (todas las concentraciones son finales en la reacción) en un volumen total de 10.25 microlitros. Se utilizó una serie de dilución de medio log, de 16 puntos, de los compuestos en una concentración final de 41x para generar las curvas de IC_{50}. Las series de dilución de los compuestos se prepararon en

DMSO al 100 por ciento. La ERK1 se incubó previamente con los compuestos durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inició mediante la adición de un cóctel de sustrato del péptido de ERK, y se permitió que el ATP procediera durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se terminó mediante la adición de 10 microlitros de un regulador de paro 2x que consiste en Tris-Cl 100 mM [pH de 7.5], EDTA 25 mM, Tween 20 al 0.01 por ciento, 10 microgramos/mililitro de Perlas Aceptoras de Proteína A AlphaScreen, 10 microgramos/mililitro de Perlas Donadoras de estreptavidina (PerkinElmer, Waltham, MA), y 1.4 microgramos/mililitro de anticuerpo del Receptor de fosfo-EGF (Thr669) (Cat # 3056, Cell Signaling Technology, Danvers, MA). Las reacciones terminadas se leyeron después de la incubación durante la noche en la oscuridad, en un Lector de Placas EnVision Multilabel (PerkinElmer, Waltham, MA), con longitudes de onda de excitación y emisión establecidas a 680 nanómetros y 570 nanómetros, respectivamente. Los valores IC_{50} se determinaron utilizando un ajuste de cuatro parámetros.

Todas las IC_{50}s se presentan en la anotación científica, en donde 'E' indica la potencia de 10; por ejemplo, 1.63E-03 representa 1.63×10^{-3}, o 0.00163.

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
1	1.63E-03		1.06E-03
2			1.92E-01

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
3	1.23E+01		
4	3.15E-01		
5	2.78E-01		
6	3.54E-01		
7	6.52E-02		
8	4.12E-03		
9	3.57E-03		
10	1.21E-02		
11	3.77E-03		
12	3.96E-02		
13	3.61E-01		
14	1.27E-02		
15	2.35E-01		
16	2.06E-01	1.97E-01	
17	6.44E-02	2.97E-02	
18		3.96E-05	
19	6.03E+00		
20	1.09E+00		
21	2.67E+00		
22	5.81E-01		
23	3.93E-01		

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
24	4.53E-01		
25	3.43E-04		
26	3.27E-03		
27	4.10E-03	1.87E-03	
28	2.55E-03	1.20E-03	
29	7.52E-02		
30	6.95E-02	2.25E-02	
31	7.40E-02	3.20E-02	
32	2.43E-02		
33	1.82E-02	1.32E-02	
34	7.13E-03	3.98E-03	
35	1.09E-03		
36	1.60E-03		
37	1.05E-03		
38	8.09E-03		
39	2.48E-03	1.30E-03	
40	2.46E-03	1.26E-03	
41	5.10E-02		
42	5.44E-03		
43	5.32E-03		
44	4.77E-03		

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
45	3.61E-03		
46	4.79E+00		
47	8.18E-04		
48	1.22E-01		
49	4.59E-02		
50	8.39E-03		
51	2.70E-02		
52	3.03E-02		3.12E-02
53	1.23E-02		
54	1.07E-01		
55		1.39E-04	
56	3.89E-03		
57	1.14E-03		
58	3.61E-03		
59	3.50E-04		
60	1.24E-02		
61	1.24E-03		
62	6.41E-02		
63	2.33E-02		
64		4.36E-03	3.64E-03
65		6.84E-04	1.84E-03

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
66		4.18E-02	5.53E-02
67		6.77E-02	8.55E-02
68	3.14E-01		2.14E-01
69		1.00E-02	1.60E-02
70		3.31E-01	5.74E-01
71		8.78E-03	1.72E-02
72	1.77E-01		
73		1.29E-03	3.08E-03
74		2.03E-02	3.76E-02
75	1.22E+00		1.16E+00
76		3.04E-03	5.24E-03
77		5.08E-02	9.76E-02
78	1.72E-01		
79	3.24E-02		3.33E-02
80		5.10E-04	5.84E-04
81	4.87E-04	1.63E-04	1.66E-04
82		9.00E-04	2.13E-03
83	7.52E-04		5.74E-04
84		2.05E-03	9.64E-03
85		1.31E-03	2.06E-02
86		3.75E-03	4.78E-03

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
87		2.09E-01	2.66E-01
88		7.05E-02	8.14E-02
89		2.02E-02	9.80E-03
90		3.30E-02	4.90E-02
91		2.84E-01	5.59E-01
92		1.35E-01	2.67E-01
93		5.05E-01	8.87E-01
94		8.79E-04	9.14E-04
95		1.36E-04	5.33E-04
96		8.46E-02	9.13E-02
97	2.33E-01		1.10E-01
98		1.58E-02	2.63E-02
99	1.21E-02		
100	7.76E-03		
101	7.69E-02		
102	9.17E-02		
103	3.16E-02		
104	1.91E-01		
105		2.56E-03	
106		1.28E-03	
107	1.16E-03		

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
108	9.77E-03		
109	5.81E-03		
110	1.00E+00		
111	3.08E-02		
112	1.41E-01		
113	7.80E-01		
114	1.24E-01		
115	2.74E-01		
116	1.89E-02	9.42E-03	
117	4.79E-03		
118	1.76E-02		
119	5.49E-04		
120	1.35E-03	5.36E-04	
121	3.40E-04	2.17E-04	
122		7.38E-03	1.10E-02
123	5.93E-04		
124	6.26E-02		
125	2.23E+00		
126	1.69E-01		
127	2.43E-04	6.04E-05	
128	8.35E-04		

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
129	2.02E-03		
130	1.66E-03		
131	9.92E-02		
132	8.13E-04		
133		1.87E-05	
134	2.02E-01		
135		6.31E-04	
136	4.51E-03		
137	3.10E-02		
138	1.33E-02		
139	7.95E-03		
140	1.41E-03		
141	1.83E-04		
142		2.10E-04	2.01E-04
143		3.64E-04	2.65E-04
144	1.18E-03		
145	7.33E-03		
146	3.39E-03		
147	4.54E-02		
148	1.90E-03		
149	1.49E-04		

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
150		9.37E-05	
151	1.15E-04	2.33E-05	
152	1.45E-04	4.10E-05	
153	3.80E-04		
154	2.88E-04		
155	1.89E-03		
156	3.32E-03		
157	4.16E-04		
158	6.34E-04		
159	3.14E-03		
160	6.53E-04		
161	5.78E-03		
162	4.87E-04		
163	5.14E-03		
164	1.40E-03		
165	3.90E-01		
166		2.45E-05	
167	9.98E-04		
168	5.13E-03		
169	1.41E-03		
170	1.58E-03		

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
171	1.09E-03		
172	1.58E-04	7.85E-05	
173			7.58E-04
174		2.10E-05	
175		2.85E-05	
176		2.82E-05	
177		2.29E-05	
178		2.11E-04	
179		6.12E-06	
180		6.71E-06	
181		1.19E-05	
182		5.10E-05	
183		5.71E-05	
184		2.61E-05	
185		9.24E-04	
186		6.53E-04	
187		3.63E-05	
188		4.69E-05	
189		1.39E-05	
190		1.76E-05	
191	4.53E-03	1.49E-03	

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
192	8.04E-03	4.93E-03	
193	1.19E-03	5.61E-04	
194	2.60E-04	9.55E-05	
195	2.82E-04	1.02E-04	
196	9.29E-04	3.63E-04	
197	2.10E-03	7.51E-04	
197		4.00E-05	
198		2.23E-04	
199		3.00E-04	
200	2.07E-04	8.42E-05	1.83E-04
201			6.42E-02
202		1.52E-04	
203		7.33E-03	
204		5.46E-02	
205			8.02E-02
206		1.04E-05	
207		4.30E-01	
208		7.44E+00	
209		3.28E+00	
210		1.03E+01	
211	5.44E-03		

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
212	3.97E-04		
213	1.19E-02		
214	1.34E-02		
215	2.85E-02		
216	1.81E-03		
217	1.13E-03		
218	2.42E-02		
219	3.27E-02		
220	7.23E-02		
221	3.06E-02		
222	2.48E-02		
223	1.04E-02		
224	1.88E-02		
225	9.01E-05		
226	4.97E-05		
227	8.11E-04		
228		5.05E-05	
229	1.07E-03		
230	8.99E-04		
231	2.17E-04		
232	2.57E-04		

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
233		2.09E-05	
234	1.47E-03		
235	3.26E-04		
236	5.66E-02		
237	2.61E+00		
238	3.52E-01		
239	2.85E-02		
240		1.99E-05	
241		9.44E-04	
242		8.75E-06	
243		1.21E-05	
244		1.57E-01	
245	2.67E-03		
246	1.52E-03		
247	7.30E-04		
248		3.64E-05	
249	3.71E-03		
250		3.64E-05	
251	7.04E-03		
252	2.60E-03		
253		1.06E-04	

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
254		5.99E-05	
255		2.87E-05	
256		2.58E-05	
257		1.97E-05	
258		3.43E-05	
259		1.27E-05	
260		2.08E-05	
261		1.68E-05	
262		1.40E-05	
263	1.91E-04	9.23E-05	
264		4.31E-05	
265		3.10E-05	
266		4.87E-05	
267		1.58E-05	
268	4.80E-03		
269	1.08E-03		
270		4.67E-05	
271		3.08E-05	
272		6.19E-05	
273		4.82E-05	
274		3.12E-05	

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
275		7.45E-05	
276		3.71E-05	
277		7.07E-05	
278		1.46E-04	
279	5.18E-04	4.29E-04	
280	1.66E-03		
281	1.79E-03		
282	1.20E-03		
283	1.69E-04	3.78E-05	
284	2.96E-04		
285	2.66E-02		
286	3.90E-03		
287	7.94E-04		
288	2.03E-03		
289	1.92E-04	8.14E-05	
290	1.74E-03		
291	1.48E-03		
292	2.82E-03		
293	2.65E-02		
294	2.06E-03		
295	5.95E-04		

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
296	1.08E-03		
297	1.53E-04	7.15E-05	
298	1.95E-03		
299	3.57E-03		
300	2.28E-04	6.55E-05	
301		9.33E-05	
302	1.69E-04	5.47E-05	
303	2.21E-04		
304	2.50E-03		
305	1.91E-03		
306	3.78E-04		
307	2.00E-04		
308	1.29E-04	3.45E-05	
309	1.04E-04	2.63E-05	
310	2.42E-04		
311	1.19E-03		
312	3.74E-03		
313	6.17E-04		
314	1.48E-03		
315		5.00E-06	
316	3.30E-01		

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
317	1.34E+00		
318		3.81E-01	3.11E-01
319	1.51E-01		
320	3.54E-01		
321		8.49E-02	
322	9.12E-02		
323	3.29E-03		
324	6.83E-03		6.17E-03
325		5.93E-04	5.44E-04
326	2.53E-04		
327	5.42E-02		
328	8.29E-03		7.64E-03
329		1.00E-05	
330		2.22E-05	
331		6.45E-05	
332		8.15E-04	
333	3.46E-02		3.38E-02
334	2.52E-02		1.94E-02
335		2.08E-05	
336		1.43E-05	
337		4.35E-05	

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
338		1.39E-05	
339		1.05E-04	
340		1.87E-01	
341		1.05E+00	
342		1.73E-05	
343		1.10E-05	
344		9.77E-06	
345		9.56E-05	
346		1.75E-05	
347		1.93E-04	
348		3.94E-05	
349		2.34E-05	
350		2.17E-05	
351		2.25E-05	
352		2.39E-05	
353		1.03E-05	
354		1.94E-05	
355		2.30E-05	
356		3.17E-05	
357		1.43E-05	
358		2.05E-05	

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
359		7.60E-05	
360		6.65E-06	
361		1.04E-04	
362		2.91E-05	
363		5.57E-05	
364		2.05E-04	
365		2.08E-05	
366		1.27E-04	
367		1.50E-04	
368		8.95E-05	
369		2.13E-04	
370		1.38E-04	
371		3.00E-05	
372		4.00E-05	
373		8.37E-06	
374		2.05E-05	
375		4.01E-05	
376		1.83E-05	
377		7.00E-05	
378		2.48E-05	
379		6.17E-05	

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
380		9.70E-06	
381		2.09E-05	
382		1.07E-05	
383		6.89E-05	
384		6.14E-05	
385		1.22E-04	
386		3.33E-05	
387		1.00E-05	
388		2.69E-05	
389		3.08E-05	
390		2.42E-05	
391		1.15E-04	
392		4.52E-05	
393		7.52E-05	
394		1.53E-05	
395		8.27E-06	
396		1.98E-05	
397		3.60E-05	
398		2.81E-04	
399		2.10E-02	
400		1.59E-01	

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
401		4.63E-05	
402		4.36E-04	
403		5.81E-03	
404		1.15E-04	
405		2.38E-04	
406		2.49E-04	
407		3.33E-04	
408		2.01E-05	
409		2.25E-04	
410		9.43E-05	
411		7.43E-05	
412		3.74E-04	
413	2.04E-01		
414		2.00E-05	
415	1.68E-03		
416	5.68E-03		
417	6.90E-04	9.28E-05	
418	1.28E-03		
419	8.53E-04		
420	1.95E-03		
421	1.26E-02	6.38E-03	

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
422	1.87E-04	6.51E-05	
423	1.47E-04	6.14E-05	
424	1.55E-01	1.13E-01	
425	9.07E-04	3.59E-04	
426	1.36E-03	5.85E-04	
427	1.67E-02	6.41E-03	
428	2.19E-04	7.59E-05	
429	5.03E-04	2.21E-04	
430	7.87E-04	3.43E-04	
432		1.11E-03	
433		2.90E-03	
434		1.57E-03	
435		1.05E-04	
436		4.85E-05	
437		5.40E-04	
438	9.14E-05	2.52E-05	1.13E-04
439		6.09E-02	9.85E-02
440		7.01E-05	
441		5.59E-05	
442		3.39E-04	
443		3.45E-04	

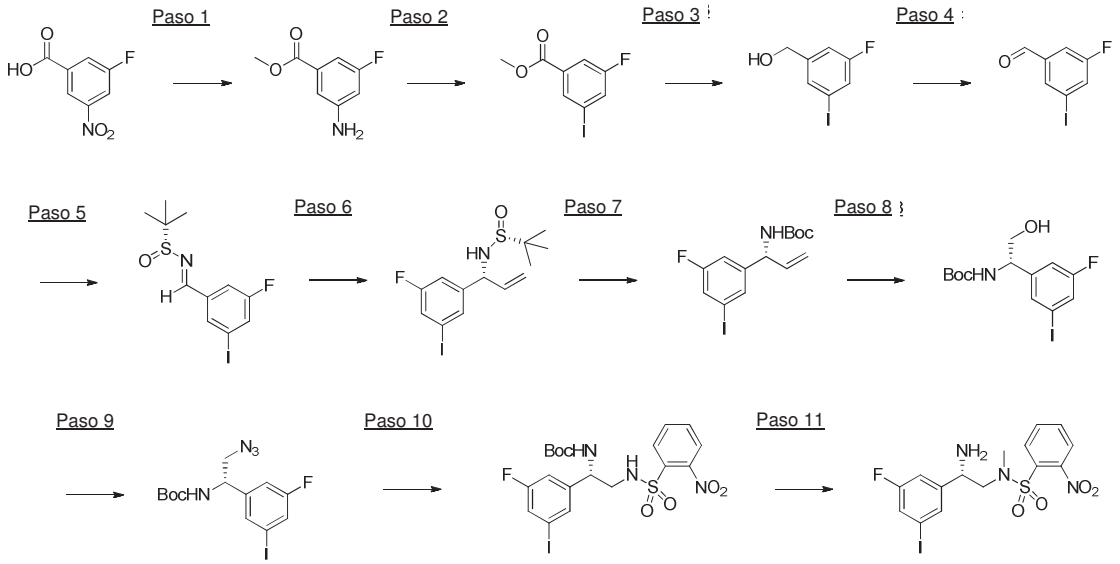
Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
444		2.15E-04	
445		5.31E-04	
446		4.64E-05	
447		1.63E-04	
448		3.71E-04	
449		1.84E-04	
450		1.50E-03	
451		4.42E-05	
452		0.00003	
453		0.0000684	
454		0.0000403	
455		0.000144	
456		0.0000872	
457		0.0000581	
458		0.0000823	
459		0.0000261	
460		0.0000397	
461		0.00000431	
462		0.000135	
463		0.0000055	
464		0.000137	

Ejemplo	ERK2 Nueva (µM)	ERK2 (20pM) (µM)	ERK2 AlphaScreen (µM)
465		0.0000187	
466		0.000218	
467		0.0000446	
468		0.000251	
469		0.000136	
470		0.000221	
471		0.000483	
472		0.000179	
473		0.0105	
474		0.00156	
475		0.00968	
476		0.00202	
477		0.00859	
478a		0.000009	
478b		0.000039	

como cis aislados. Ambos productos se liofilizaron hasta las sales de ácido trifluoro-acético (TFA). Para el diaestereómero trans, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.84 - 7.70 (m, 2 H), 7.64 - 7.47 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.09 (d, J = 9.78 Hz, 1 H), 6.98(d, J = 9.00 Hz, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 5.13 (t, J = 5.87 Hz, 1 H), 3.87 - 3.70 (m, 2 H), 3.59 -3.45 (m, 1 H), 2.62 -2.49 (m, 1 H), 2.05 -1.92 (m, 2 H), 1.91-1.79 (m, 2 H), 1.57 (qd, J = 12.98 Hz, 2.93 Hz, 2 H), 1.39-1.24 Para el diaestereómero cis, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.93-7.81 (m, 2H) 7.75-7.58 (m, 2H) 7.29 (d, J = 9.78 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 5.45 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.22(t, J = 5.67 Hz, 1H), 4.01 (br. s., 1 H), 3.94 -3.77 (m, 2 H), 2.80 – 2.68 (m, 1 H), 2.12 – 1.96 (m, 2 H) 1.91-1.80 (m, 2 H), 1.77-1.60 (m, 4 H).

Síntesis de (S)-N-(2-amino-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida

Esquema 76



Paso 1. 3-amino-5-fluoro-benzoato de metilo

El ácido 3-bromo-5-fluoro-benzoico (6.12 gramos, 33.1 milimoles) se disolvió en metanol (MeOH) (10 mililitros), y se enfrió en un baño de agua helada y tolueno (50 mililitros), y entonces se agregó TMS-diazometano (19.84 mililitros, 39.7 milimoles) por goteo. La mezcla de reacción se dejó regresar a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró al vacío, y el residuo disuelto en dicloro-metano (DCM)/éter y se filtró a través de un tapón corto de sílice y el filtrado se evapora al vacío, para proporcionar el producto deseado el cual se disolvió entonces en metanol (MeOH) (60 mililitros), y se agregó Pd/C 10 por ciento en peso, 3.3 gramos, y la mezcla se evacuó y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche, y la LCMS indicó el producto deseado la siguiente mañana. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío, y el residuo se destiló azeotrópica-mente con tolueno dos veces y se tomó hasta el siguiente paso como tal (99 por ciento). LCMS (m/z): 211.1 (MH^+), 0.55 minutos.

Paso 2. 3-fluoro-5-yodo-benzoato de metilo

El 3-amino-5-fluoro-benzoato de metilo se disolvió en HCl 5.0N (68.5 mililitros, 343 milimoles), y se enfrió a 0°C. Se agregó $NaNO_2$ (2.51 gramos, 36.4 milimoles) disuelto en 3.0 mililitros de agua por goteo. Entonces se agregó KI (6.59 gramos, 39.7 milimoles) disuelto en 45 mililitros de agua durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la mezcla de reacción se extrajo con Et_2O dos veces (200 mililitros), y entonces se secó

(magnesio sulfato), se filtró, y se concentró al vacío, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (0 a 20 por ciento de EtOAc/heptano), para proporcionar 5.49 gramos del producto deseado como un jarabe amarillo (59 por ciento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

Paso 3. (3-fluoro-5-yodo-fenil)-metanol

El 3-fluoro-5-yodo-benzoato de metilo (5.49 gramos, 19.60 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (100 mililitros), y se enfrió a -78°C. Se agregó DIBAL-H (49.0 mililitros, 49.0 milimoles), por goteo durante 30 minutos, y entonces después de 1 hora, se agregó otra porción de DIBAL-H (49.0 mililitros, 49.0 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 4 horas y se vertió cuidadosamente sobre HCl 1N enfriado con hielo. La mezcla se agitó durante 10 minutos y las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) y el extracto del orgánico combinado se secó (magnesio sulfato), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el producto deseado en un rendimiento cuantitativo. LCMS no concluyente.

Paso 4. 3-fluoro-5-yodo-benzaldehído

El (3-fluoro-5-yodo-fenil)-metanol (MeOH) (9.79 gramos, 35.0 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (94 mililitros), y entonces se agregó gel de sílice (18.0 gramos). A la mezcla a temperatura ambiente, se agregó PCC (18.3 gramos, 45.0 milimoles)

en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y seguida por TLC. Después de 1 hora, la TLC indicó la conversión completa del SM a un no polar (presumiblemente aldehído). La mezcla de reacción se filtró sobre un enchufe de una pulgada de un cojín de sílice y se eluyó con 30 por ciento éter en dicloro-metano (DCM) (200 mililitros). El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación.

Paso 5. (R,E)-N-(3-fluoro-5-yodo-benciliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida

A una solución de 3-fluoro-5-yodo-benzaldehído (8.75 gramos, 35 milimoles), y (R)(+)-terbutil-sulfinamida (4.67 gramos, 38.5 milimoles) en dicloro-etano (117 mililitros), se le agregó sulfato de cobre(II) (anhidro) (16.76 gramos, 105 milimoles), y la suspensión resultante se calentó a 60°C durante la noche. La LCMS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío, y entonces se tomó hasta el siguiente paso como tal. LCMS (m/z): 354.1 (MH^+), 1.08 minutos.

Paso 6. (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)alil)-2-metil-propan-2-sulfinamida

El dimetilo de zinc (1.2M in tolueno) (7.29 mililitros, 8.75 milimoles), y bromuro de vinil-magnesio (45.5 mililitros, 45.5 milimoles) se mezcló a temperatura ambiente durante 20 minutos bajo argón antes de enfriarse hasta -78°C, entonces se agregó (R,E)-N-(3-

fluoro-5-yodo-benciliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida en tetrahidrofurano (THF) seco (117 mililitros) por goteo durante aproximadamente 30 minutos. La temperatura interna fue de entre -74°C a -72°C, después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, se tomó una muestra apagada por medio de agua, La LCMS mostró el producto deseado junto con el material de partida sin reaccionar. Se agregó más bromuro de vinil-magnesio (12 mililitros, 12.0 milimoles)), y la reacción se monitoreó mediante LCMS y después de 30 minutos, reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se vertió sobre NH_4Cl saturado enfriado por hielo y agua, el tetrahidrofurano (THF) se removió al vacío, y el producto se extrajo mediante EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 70 por ciento de EtOAc/heptano), para proporcionar 8.99 gramos de la (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)alil)-2-metil-propan-2-sulfinamida como el producto deseado como un jarabe amarillo incoloro. Rendimiento (67.4 por ciento). El rendimiento es para la secuencia del Paso 4. Nota: La mayoría del producto secundario corresponde al producto deseado desionizado. LCMS (m/z): 382.5 (MH^+), 0.96 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.37 (dt, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.85 (ddd, J = 17.0, 10.0, 7.4 Hz, 1H), 5.25-5.47 (m, 3H), 4.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.23-3.66 (m, 1H), 1.26 (s, 9H).

Paso 7. (R)-(1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)alil)-carbamato de terbutilo

La (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)alil)-2-metil-propan-2-sulfinamida (8.99 gramos, 23.58 milimoles) se disolvió en metanol (MeOH) (40 mililitros), y se trató con HCl 4 N (11.79 mililitros, 47.2 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió agua y se agregó Na_2CO_3 saturado. El producto se extrajo con 3:1 de $CHCl_3$:IPA y la capa orgánica se secó (magnesio sulfato), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM) (60 mililitros), y se agregó anhídrido de Boc (6.79 mililitros, 29.2 milimoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y la siguiente mañana, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el producto de (R)-(1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)alil)-carbamato de terbutilo crudo se tomó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 322.1 (MH^+-56), 1.11 minutos.

Paso 8. (S)-(1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo

El (R)-(1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)alil)-carbamato de terbutilo (8.89 gramos, 23.58 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (236 mililitros), y se enfrió a -78°C. El ozono se purgó a través de la mezcla hasta que persistió el color azul. La mezcla de reacción entonces se purgó con nitrógeno y se agregó $NaBH_4$ (8.92 gramos, 236 milimoles), en una porción seguido por la adición de metanol (MeOH) (120 mililitros), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y entonces se agregó acetona 20 mililitros. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional y entonces se

vertió sobre NH_4Cl saturado y entonces se extrajo con dicloro-metano (DCM) (500 mililitros), y entonces con 3:1 de $CHCl_3$/IPA (200 mililitros), y los extractos orgánicos se combinaron y se secaron (magnesio sulfato), y el solvente se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea para proporcionar 6.74 gramos (17.7 milimoles) del (S)-(1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo (75 por ciento). LCMS (m/z): 326.1 (MH^+-56), 0.90 minutos.

Paso 9. (S)-(2-azido-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo

El (S)-(1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo (4.8112 gramos, 12.62 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (100 mililitros), y se enfrió a 0°C. Se agregó Et_3N (2.62 mililitros, 18.93 milimoles), y después se agregó MsCl (1.180 mililitros, 15.15 milimoles), por goteo. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos después de lo cual el RM se apagó con $NaHCO_3$ saturado y agua. El producto se extrajo con dicloro-metano (DCM), y la capa orgánica combinada se secó (magnesio sulfato), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (25 mililitros, aproximadamente 0.5 M). Después se agregó NaN_3 (2.462 gramos, 37.9 milimoles), y la mezcla se calentó hasta 70°C. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc y agua, y el producto se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se

lavó con agua tres veces y se secó (magnesio sulfato), se filtró, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 50 por ciento) de EtOAc/heptano para proporcionar 4.03 gramos del (S)-(2-azido-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo como sea el producto deseado. LCMS (m/z): 351.0 (MH^+-56), 1.05 minutos.

Paso 10. (S)-(1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-(2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-carbamato de terbutilo

El (S)-(2-azido-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo (288 miligramos, 0.709 milimoles) se disolvió en metanol (MeOH) (7.09 mililitros), y entonces se agregó PPh_3 enlazado a polímero (7.09 milimoles). El RM se agitó hasta 70°C durante la noche. La siguiente mañana, la LCMS indicó la formación del producto deseado. El RM se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con dicloro-metano (DCM) y metanol (MeOH) y el filtrado se concentró al vacío, para proporcionar la amina cruda, la cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. La amina cruda se disolvió en dicloro-metano (DCM) (7 mililitros), y se enfrió a 0°C, y entonces se agregó trietil-amina (0.198 mililitros, 1.418 milimoles). Entonces se agregó cloruro de 2-nitro-bencen-1-sulfonilo (189 miligramos, 0.851 milimoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se apagó con agua, y el producto se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (magnesio sulfato), se filtró, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por

evaporación instantánea (0 a 40 por ciento de EtOAc/heptano), para proporcionar 290 miligramos del (S)-(1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-(2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-carbamato de terbutilo como el producto deseado. LCMS (m/z): 524.0 (MH^+-56), 1.10 minutos.

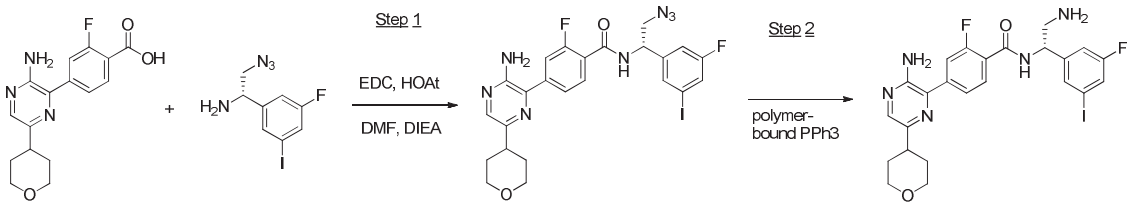
Paso 11. (S)-N-(2-amino-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida

El (S)-(1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-(2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-carbamato de terbutilo (290 miligramos, 0.513 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5.1 mililitros), y se le agregaron K_2CO_3 (142 miligramos, 1.026 milimoles), seguido por yodo-metano (48.1 microlitros, 0.769 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora hasta que se observó la reacción completa. El RM se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se secó (magnesio sulfato), se filtró, y se concentró al vacío, para dar el producto relativamente puro, el cual se disolvió en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), y se trató con HCl 4N en dioxano (2 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y la mezcla se concentró al vacío, para proporcionar el producto deseado de (S)-N-(2-amino-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida como la sal de clorhidrato. LCMS (m/z): 480.4 (MH^+), 0.72 minutos.

Ejemplo 179

Síntesis de (S)-N-(2-amino-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida

Esquema 77



Paso 1. (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-azido-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida

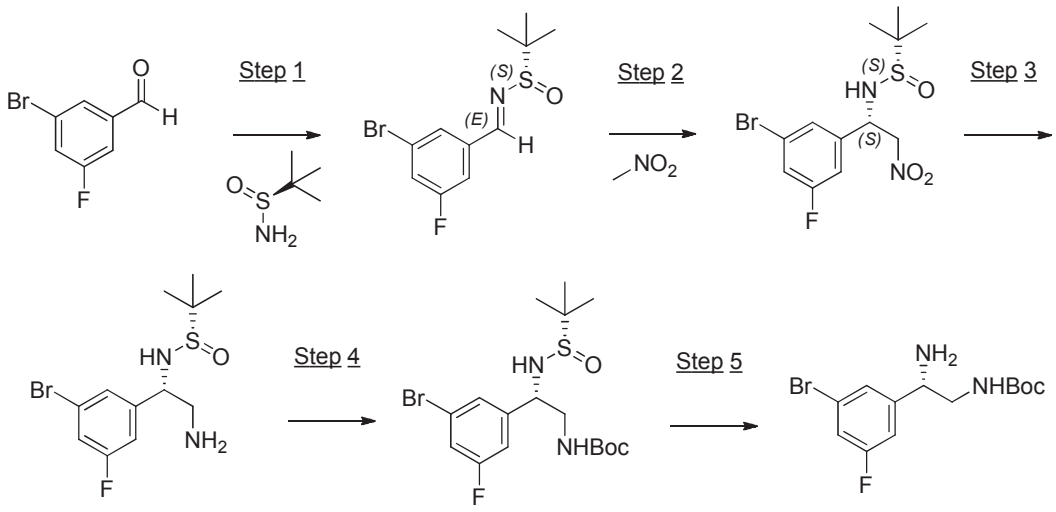
El ácido trifluoro-acético de aducto de ácido 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (126 miligramos, 0.292 milimoles), y HOAt (0.060 gramos, 0.438 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF)(1 mililitro), y DIEA (0.156 mililitros, 0.876 milimoles). Se agregó sal de clorhidrato de (S)-2-azido-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etanamina (100 miligramos, 292 milimoles), se obtuvo a partir de la reacción del (S)-(2-azido-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo con HCl 4M en dioxano (paso 9 en el Esquema 76), seguido por EDC (0.090 gramos, 0.467 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con agua dos veces, y entonces con Na_2CO_3 saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío, proporcionando la (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-azido-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida cruda sin mayor purificación.

Paso 2. (S)-N-(2-amino-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida

La (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-azido-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida cruda se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), y se le agregó trifenil-fosfina (enlazada a polímero, 3 milimoles/gramo) (0.97 gramos, 3.70 milimoles), por goteo. La mezcla se calentó a 70°C durante 3 horas. La LCMS indicó ausencia de material de partida (en esta etapa, el intermediario de fosforil-imina es del tipo presente en la fase sólida). Se agregaron agua (4.5 mililitros), y tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas, y entonces se filtró. La torta del filtro se lavó con dicloro-metano (DCM) y entonces el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM), y se lavó con agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 60 por ciento DCM/metanol (MeOH) al 10 por ciento en EtOAc que contiene 0.5 por ciento NH_4OH), y las fracciones del producto se recolectaron y se concentraron. El residuo se disolvió en acetonitrilo y agua, y se liofilizó para obtener 101.2 miligramos de la (S)-N-(2-amino-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida como el producto deseado. LCMS (m/z): 580.1 (MH^+), 0.70 minutos. ^1H RMN (CD_3OD) δ (ppm): 7.92 (s, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.73 (*dd, J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.23 (*d, J* = 9.5 Hz, 1H), 5.12 (*t, J* = 6.9 Hz, 1H), 4.07 (*dd, J* = 11.2, 3.3 Hz, 2H), 3.60 (*td, J* = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 3.09 -2.83 (m, 3H), 2.02 -1.76 (m, 4H).

Síntesis de (S)-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo

Esquema 78



Paso 1. (S,E)-N-(3-bromo-5-fluoro-benciliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida

A una solución de 3-bromo-5-fluoro-benzaldehído (5 gramos, 24.63 milimoles), y (S)-2-metil-propan-2-sulfinamida (3.28 gramos, 27.1 milimoles) en dicloro-etano (82 mililitros), se le agregó sulfato de cobre(II) (anhidro) (7.86 gramos, 49.3 milimoles). La suspensión se agitó bajo nitrógeno a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de un tapón de Celite, y se enjuagó con dicloro-metano (DCM). El filtrado se concentró, para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 30 por ciento de EtOAc en heptano para proporcionar el producto de la (S,E)-N-(3-bromo-5-fluoro-benciliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida (7.5 gramos,

24.49 milimoles, 99 por ciento de rendimiento), como un aceite color amarillo claro. LCMS (m/z): 306.1/308.1 (MH^+), 1.04 minutos.

Paso 2. (S)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-nitro-etil)-2-metil-propan-2-sulfinamida

El nitro-metano (1.0 mililitros, 17.20 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (34.4 mililitros), entonces se le agregó BuLi (2.5 M en hexanos) (7.22 mililitros, 18.06 milimoles), a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos, entonces se calentó hasta la temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de enfriarse a -78°C, se le agregó (S,E)-N-(3-bromo-5-fluoro-benciliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida (4.74 gramos, 15.48 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros), por goteo. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos, se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se apagó mediante NH_4Cl saturado, y se extrajo mediante EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 40 por ciento de EtOAc / 100 por ciento de heptano). Las fracciones puras se combinaron para proporcionar (S)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-nitro-etil)-2-metil-propan-2-sulfinamida (2.2 gramos, 5.99 milimoles, 38.7 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 367.1/369.1 (MH^+), 0.89 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.31 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.03 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 2H), 4.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.33 -1.25 (m, 9H).

Paso 3. (S)-N-((S)-2-amino-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-2-metil-propan-2-sulfinamida

La (S)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-nitro-etil)-2-metil-propan-2-sulfinamida (2.2 gramos, 5.99 milimoles) se disolvió en metanol (MeOH) (19.97 mililitros), se inundó con N_2 durante 10 minutos, y entonces se le agregó PtO_2 (0.408 gramos, 1.797 milimoles). La mezcla de reacción se cargó con un globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó mediante metanol (MeOH) y EtOAc. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El material crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 337.1/339.1 (MH^+), 0.64min.

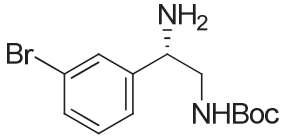
Paso 4. ((S)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-((S)-1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-etil)-carbamato de terbutilo

La (S)-N-((S)-2-amino-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-2-metil-propan-2-sulfinamida (1.75 gramos, 5.19 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (17.30 mililitros), y entonces se le agregó Boc_2O (1.325 mililitros, 5.71 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y entonces se concentró. El producto crudo se purificó para proporcionar el producto del ((S)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-((S)-1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-etil)-carbamato de terbutilo (1.78 gramos, 78 por ciento). LCMS (m/z): 437.1/439.1 (MH^+), 0.99 minutos.

Paso 5. (S)-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo

A una solución de ((S)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-((R)-1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-etil)-carbamato de terbutilo (1.78 gramos, 4.07 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (13.57 mililitros), se le agregó HCl (4M en dioxano) (4.07 mililitros, 16.28 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó a un pH = 7, entonces se extrajo mediante EtOAc, para dar el (S)-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo deseado (300 miligramos), como un base libre. LCMS (m/z): 317.1/319.1 (MH^+), 0.66 minutos.

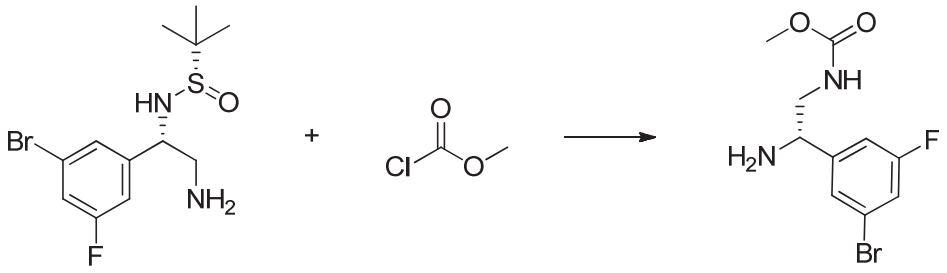
Síntesis de (S)-(2-amino-2-(3-bromo-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo



Siguiendo el Esquema 78, utilizando 3-bromo-benzaldehído, (S)-(2-amino-2-(3-bromo-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo se obtuvo como una sal de HCl. LCMS (m/z): 315.1/317.1 (MH^+), 0.66 minutos.

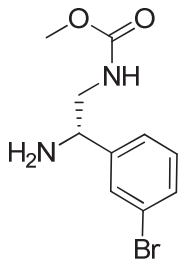
Síntesis de (S)-metilo (2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-carbamato

Esquema 79



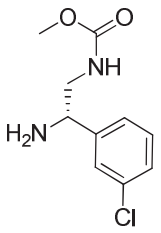
A una solución de (S)-N-((S)-2-amino-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-2-metil-propan-2-sulfinamida (100 miligramos, 0.297 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (988 microlitros), se le agregó trietil-amina (124 microlitros, 0.890 milimoles), y cloro-formato de metilo (24.12 microlitros, 0.311 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo mediante EtOAc, y los materiales orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en Et_2O (1 mililitro), entonces se agregó HCl (4M en dioxano) (148 microlitros, 0.593 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se decantó el solvente, el residuo sólido se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 291.2/293 (MH^+), 0.49 minutos.

(S)-(2-amino-2-(3-bromo-fenil)-etil)-carbamato de metilo



Siguiendo el Esquema 79, utilizando (S)-N-((S)-2-amino-1-(3-bromo-fenil)-etil)-2-metil-propan-2-sulfinamida, se obtuvo el (S)-(2-amino-2-(3-bromo-fenil)-etil)-carbamato de metilo. LCMS (m/z): 273.0/275.0 (MH^+), 0.46 minutos.

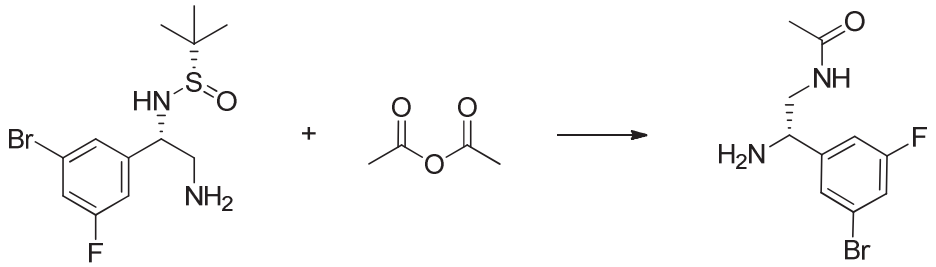
(S)-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de metilo



Siguiendo el Esquema 79, utilizando (S)-N-((S)-2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-metil-propan-2-sulfinamida, se obtuvo el (S)-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de metilo. LCMS (m/z): 229.2 (MH^+), 0.42 minutos.

Síntesis de (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-acetamida

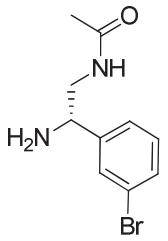
Esquema 80



La (S)-N-((S)-2-amino-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-2-metil-propan-2-sulfinamida (100 miligramos, 0.297 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (988 microlitros), seguida por piridina (71.9 microlitros, 0.890 milimoles), y anhídrido acético (28.0 microlitros, 0.297 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se extrajo mediante EtOAc, se lavó mediante agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se disolvió en Et_2O (1 mililitro), entonces se agregó HCl (4 M en dioxano) (148 microlitros, 0.593 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se decantó

el solvente, el residuo sólido se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 275.1/277.1 (MH^+), 0.41 minutos.

Síntesis de (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-fenil)-etil)-acetamida

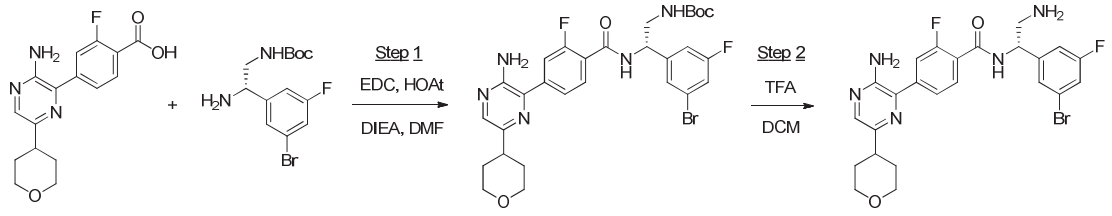


Siguiendo el Esquema 80, utilizando (S)-N-((S)-2-amino-1-(3-bromo-fenil)-etil)-2-metil-propan-2-sulfinamida, se obtuvo la (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-fenil)-etil)-acetamida. LCMS (m/z): 257.1/259.1 (MH^+), 0.40 minutos.

Ejemplo 180

Síntesis de (S)-N-(2-amino-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida

Esquema 81



Paso 1. (S)-(2-(4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo

A una solución de ácido 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (35 miligramos, 0.110 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (368 microlitros), se le agregaron (S)-(2-

amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo (40.8 miligramos, 0.110 milimoles), aza-HOBt (22.52 miligramos, 0.165 milimoles), EDC (31.7 miligramos, 0.165 milimoles), y DIEA (57.8 microlitros, 0.331 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y entonces se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó mediante $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El (S)-(2-(4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 632.1/634.1 (MH^+), 0.97 minutos.

Paso 2. (S)-N-(2-amino-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida

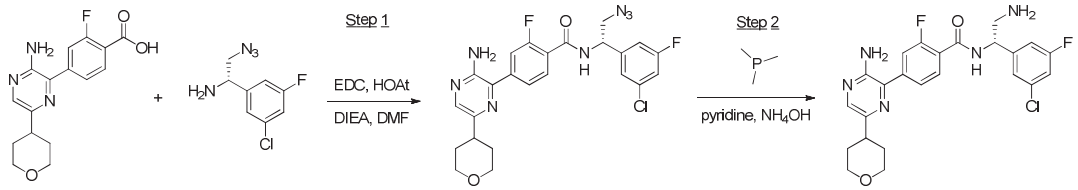
A una solución de (S)-(2-(4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo (69 miligramos, 0.110 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.0 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (0.5 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad, entonces se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y sujeto a HPLC de preparación. La fracción pura se combinó y se liofilizó para proporcionar el producto final como una sal de ácido trifluoro-acético. LCMS (m/z): 532.1/534.1 (MH^+), 0.69 minutos; ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.4, 11.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.29

(d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 2.9, 11.5 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 2.2, 11.6 Hz, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.01 -2.85 (m, 1H), 1.97 -1.76 (m, 4H).

Ejemplo 181

Síntesis de (S)-N-(2-amino-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida

Esquema 82



Paso 1. (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-azido-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida

A una solución de ácido 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (126 miligramos, 0.398 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1328 microlitros), se le agregó (S)-2-azido-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etanamina (100.0 miligramos, 0.398 milimoles), DIEA (348 microlitros, 1.991 milimoles), EDC (153 miligramos, 0.797 milimoles), y aza-HOBt (81 miligramos, 0.597 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. Después de que se le agregó agua, la mezcla de reacción se procesó con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gradiente de EtOAc en heptano), para proporcionar la (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-

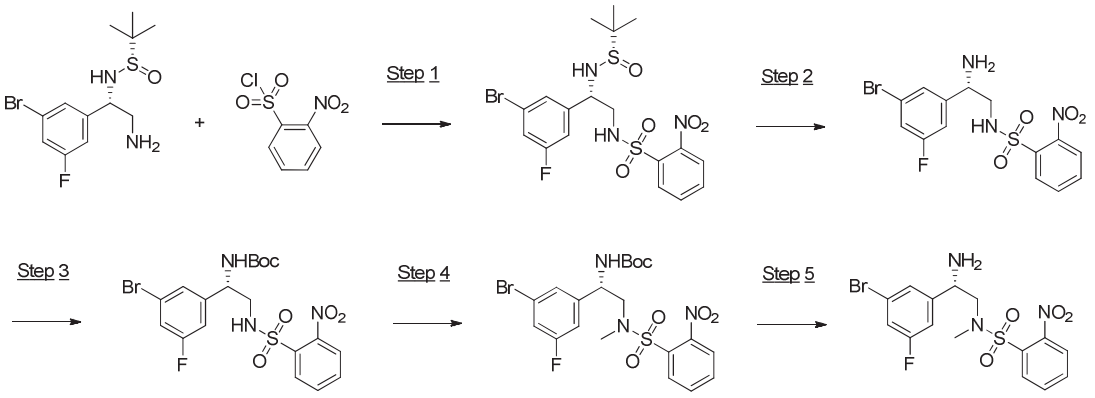
4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-azido-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida (118 miligramos, 58 por ciento). LCMS (m/z): 514.2 (MH^+), 0.91 minutos.

Paso 2. (S)-N-(2-amino-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida

A una solución de (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-azido-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida (118 miligramos, 0.230 milimoles) en piridina (2 mililitros), se le agregó NH_4OH (200 microlitros), y trimetil-fosfina (344 microlitros, 0.344 milimoles) en secuencia a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después de agregar EtOH (1 mililitro), la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (metanol (MeOH) al 20 por ciento en dicloro-metano (DCM) conteniendo NH_3 al 0.5 por ciento / DCM), para proporcionar 89.6 miligramos de la (S)-N-(2-amino-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida (79 por ciento). LCMS (m/z): 488.2 (MH^+), 0.66 minutos. ^1H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.74 (td, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.08 (m, 2H), 5.27 - 5.12 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 3.8, 11.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 2.96 (tt, J = 3.9, 11.7 Hz, 1H), 2.02 -1.77 (m, 4H).

Síntesis de (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida

Esquema 83



Paso 1. N-((S)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-((S)-1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-etil)-2-nitro-bencen-sulfonamida

La (S)-N-((S)-2-amino-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-2-metil-propan-2-sulfinamida (3.3 gramos, 9.78 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (32.6 mililitros) a 0°C, entonces se le agregaron trietil-amina (1.405 mililitros, 10.08 milimoles), y cloruro de 2-nitro-bencen-1-sulfonilo (2.169 gramos, 9.78 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó para proporcionar la N-((S)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-((S)-1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-etil)-2-nitro-bencen-sulfonamida. LCMS (m/z): 522.1/524.1 (MH^+), 0.94 minutos.

Paso 2. (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-2-nitro-bencen-sulfonamida

A la N-((S)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-((R)-1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-etil)-2-nitro-bencen-sulfonamida (3.55 gramos, 6.80 milimoles) en Et_2O (22.65 mililitros), y se le agregó HCl (4 M en

dioxano) (3.40 mililitros, 13.59 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante solución de Na_2CO_3, y se extrajo mediante EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró, y se concentró al vacío, proporcionando la (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-2-nitro-bencen-sulfonamida cruda, la cual se utilizó en la reacción del siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 418.2/420.2 (MH^+), 0.62 minutos.

Paso 3. (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-carbamato de terbutilo

La (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-2-nitro-bencen-sulfonamida (1.55 gramos, 3.71 milimoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (12.35 mililitros), y entonces se le agregaron trietil-amina (0.517 mililitros, 3.71 milimoles), y anhídrido de Boc (1.119 mililitros, 4.82 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea para proporcionar la (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-carbamato de terbutilo. LCMS (m/z): 462.0/464.0 (MH^+-56), 0.99 minutos.

Paso 4. (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-carbamato de terbutilo

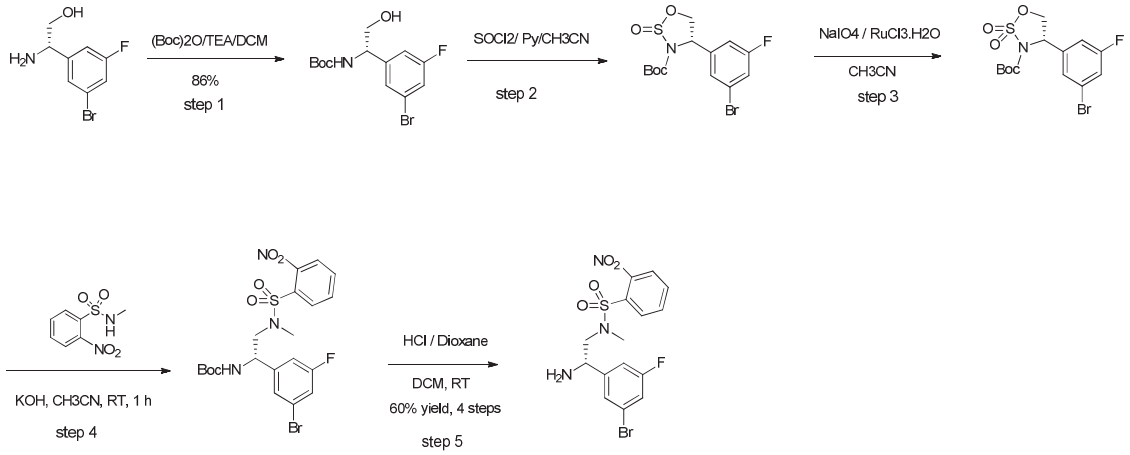
La (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-carbamato de terbutilo (2.3 gramos, 4.44 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (14.79 mililitros). Se agregaron K_2CO_3

(1.226 gramos, 8.87 milimoles), y MeI (0.416 mililitros, 6.66 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se le agregó agua. La mezcla de reacción se extrajo mediante EtOAc. La fase orgánica se lavó mediante agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea para proporcionar el (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etilo)-carbamato de terbutilo (2.3 gramos, 4.32 milimoles, 97 por ciento de rendimiento).

Paso 5. (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida

El (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etilo)-carbamato de terbutilo (2.3 gramos, 4.32 milimoles, 97 por ciento de rendimiento) se disolvió en CH_2Cl_2 y se le agregó HCl (4M en dioxano, 4.44 mililitros, 17.75 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó heptano. El sólido se filtró, y se secó por medio de aire para proporcionar la (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida (1.8 gramos, 3.84 milimoles, 87 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 432.2/434.1 (MH^+), 0.69 minutos.

La sal de clorhidrato de (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida se preparó como sigue:



Paso 1: (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo.

A una solución de (S)-2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etanol enfriada en agua helada (30 gramos, 111 milimoles) (sal de HCl) en dicloro-metano (DCM) (390 mililitros), se le agregó trietil-amina (46.5 mililitros, 333 milimoles), seguida por anhídrido de Boc (26.4 mililitros, 114 milimoles en 50 mililitros de dicloro-metano (DCM)). La adición se completó en 15 minutos. El baño de agua helada se removió, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, (el baño de agua se mantuvo a temperatura por debajo de 30^0C), el residuo se diluyó con 500 mililitros de EtOAc, se lavó con 100 mililitros de NaOH 1N, 100 mililitros de agua y 100 mililitros de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto crudo como un líquido viscoso, (en escalas menores, fue un semi-sólido). A este producto viscoso (o semi-sólido) se le agregaron 120 mililitros de Et_2O y la mezcla resultante entonces se sonicó durante 5 minutos. La

mezcla se concentró hasta aproximadamente 60 mililitros de volumen total. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se precipitó un sólido cristalino blanco (si no se formó cristal, se agregaron aproximadamente 2 miligramos semillas). Después de 4 horas, el sólido blanco se filtró, se lavó con una cantidad mínima de éter, y se secó (al alto vacío durante cuando menos 1 hora), para proporcionar un total de 30.5 gramos del sólido blanco como el producto deseado. La recuperación se mejoró si el filtrado se concentró y el procedimiento anterior se repitió. (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo: 30.5 gramos, 82 por ciento de rendimiento. LC-MS: (MW-56): 279.8 m/z a 0.84 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) ppm 1.29 -1.43 (m, 8 H) 3.38 - 3.55 (m, 2 H) 4.39 - 4.61 (m, 1 H) 4.84 (t, J = 5.67 Hz, 1 H) 7.15 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 7.24 - 7.44 (m, 3 H).

Paso 2: (4S)-4-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de 2-óxido de terbutilo.

A una solución de $SOCl_2$ (19.98 mililitros, 274 milimoles) en acetonitrilo (280 mililitros) de -40 a -45^{0}C (temperatura inerte, temperatura del baño de acetona seca de alrededor de -55C), bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo (30.5 gramos, 91 milimoles) en CH_3CN (175 mililitros). La adición se completó en aproximadamente 30 minutos. Después de aproximadamente 20 minutos de agitación de -40 a -45^{0}C, se agregó piridina (40.6 mililitros, 502 milimoles) (en aproximadamente 10 minutos). Después

de agitar durante 10 minutos a -40^{0}C, el baño de enfriamiento se removió, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La LC-MS mostró dos productos diaestereoméricos, y alguna cantidad de subproducto de dímero. La mezcla se diluyó con 400 mililitros de EtOAc, se lavó con salmuera (200 mililitros) tres veces, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró (baño de agua alrededor de 40^{0}C, aproximadamente 2 horas), para proporcionar 35.7 gramos del producto crudo como un líquido viscoso amarillo claro, el cual se utilizó inmediatamente en el siguiente paso o se almacenó a 4 °C. (4S)-4-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato 2-óxido de terbutilo: LC-MS: (MW-100): 281.8 a 1.02 minutos.

Paso 3: 2,2-dióxido de (S)-4-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terbutilo.

A una solución enfriada con agua helada de (4S)-4-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato 2-óxido de terbutilo (34.6 gramos, 91 milimoles) en acetonitrilo (420 mililitros), bajo agitación, se le agregó $NaIO_4$ (29.2 gramos, 137 milimoles), y triclorhidrato de rutenio (0.359 gramos, 1.729 milimoles), seguido por agua (320 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (500 mililitros), se lavó con salmuera (200 mililitros) dos veces, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para proporcionar el producto crudo, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso. Se obtuvieron 40.3 gramos del producto crudo. LC-MS: (MW + Na): 419.9 m/z a 1.01 minutos.

Paso 4: (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-

sulfonamido)-etil)-carbamato de terbutilo.

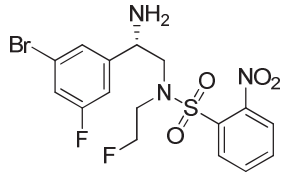
A una solución de N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida (18.69 gramos, 86 milimoles) en acetonitrilo (400 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó KOH (10.21 gramos, 182 milimoles, comercial, forma de polvo). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos antes agregar 2,2-dióxido de (S)-4-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terbutilo (36.1 gramos, 91 milimoles) en 180 mililitros de CH_3CN (adición se terminó en 15-20 minutos). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 a 2 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 200 mililitros del volumen total. Al residuo se le agregaron 600 mililitros de EtOAc, seguidos por el lavado con 180 mililitros de HCl 3N, 200 mililitros de NaOH 1N, y salmuera (200 mililitros), dos veces. La solución se secó mediante Na_2SO_4, se filtró a través de un embudo de filtro con Celite (aproximadamente 30 gramos), y gel de sílice (20 gramos). La solución filtrada se concentró, para proporcionar 40.3 gramos del producto como un líquido viscoso, el cual se utilizó en el siguiente paso directamente. (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-carbamato de terbutilo: LC-MS: (MW + Na): 555.8 m/z a 1.07 minutos. (40.3 gramos, 76 milimoles, 83 por ciento de rendimiento).

Paso 5: Sal de clorhidrato de (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida.

A una solución de (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-metil-2-

nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-carbamato de terbutilo (40 gramos, 75 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (420 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó HCl (4M en dioxano, 150 mililitros, 601 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas durante cuyo tiempo, se precipitó un sólido blanco. La mezcla de reacción se filtró, el sólido blanco se lavó con dicloro-metano (DCM) (50 mililitros, 2 veces), y se secó al vacío para proporcionar 23.8 gramos del producto deseado como un sólido blanco. (sal de HCl). (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida (23.8 gramos, 68 por ciento de rendimiento durante los cuatro pasos). LC-MS: (M+1): 433.9 m/z a 0.66 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, <DMSO>) ppm 2.86 (s, 3 H) 3.56 - 3.82 (m, 2 H) 4.61 (t, J = 7.24 Hz, 1 H) 7.42 - 7.61 (m, 2 H) 7.68 (d, J = 1.57 Hz, 1 H) 7.75 -8.05 (m, 4 H).

Síntesis de (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-N-(2-fluoro-etil)-2-nitro-bencen-sulfonamida



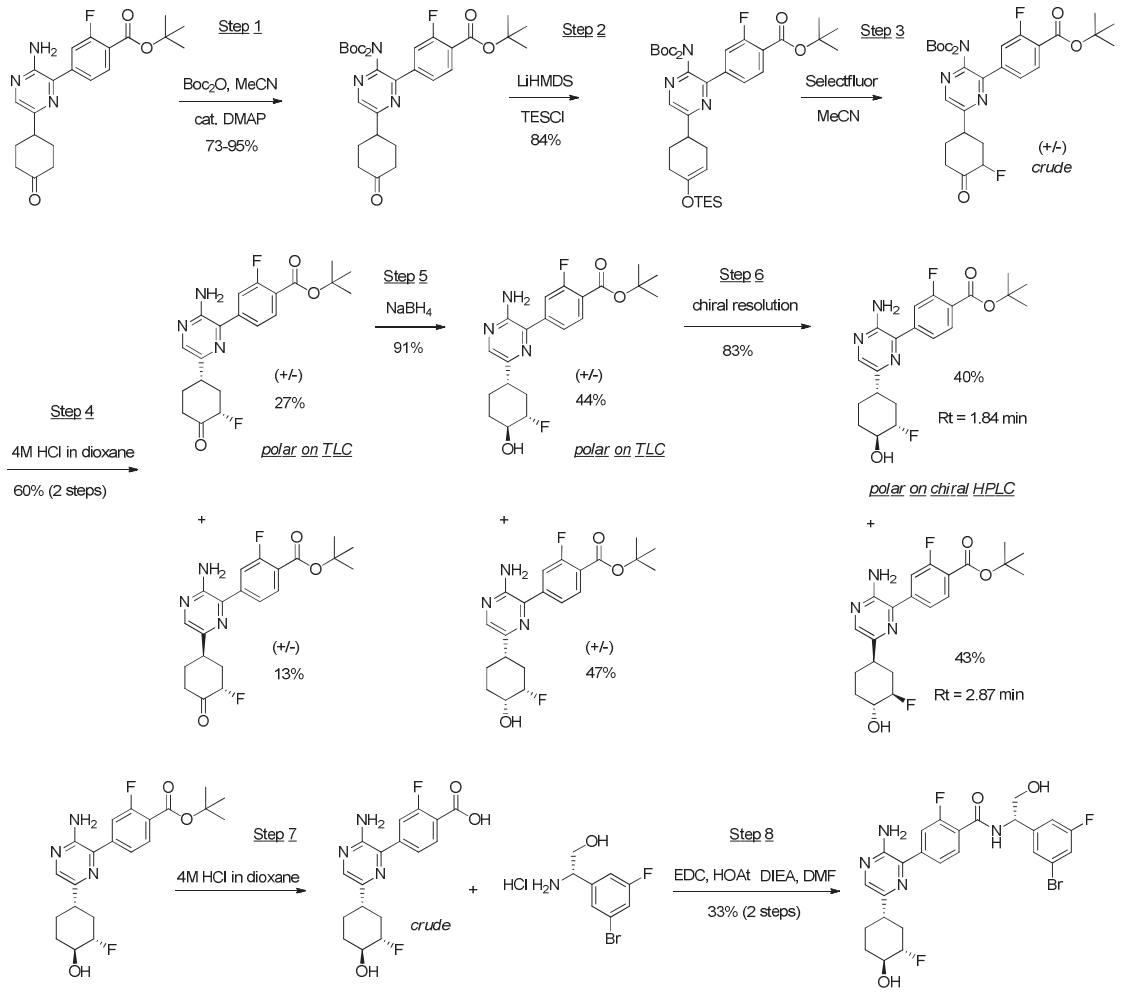
Siguiendo los pasos 4 y 5 en el Esquema 83, utilizando 1-bromo-2-fluoro-etano, se obtuvo (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-N-(2-fluoro-etil)-2-nitro-bencen-sulfonamida. LCMS (m/z): 464.1/466.1 (MH^+), 0.71 minutos.

Ejemplo 182

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-

pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 84



Paso 1. 4-(3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster de ácido imido-dicarbónico

A una solución de 4-(3-amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (3 gramos, 7.78 milimoles) en acetonitrilo (130 mililitros), se le agregó Boc_2O (6.33 mililitros, 27.2 milimoles), y

DMAP (0.048 gramos, 0.389 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de remover los materiales volátiles en el evaporador giratorio bajo presión reducida, el producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 50 por ciento de EtOAc/heptano para proporcionar 4-(3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster de ácido imido-dicarbónico (4.34 gramos, 7.41 milimoles, 95 por ciento). LCMS (m/z): 586.5 (MH^+), 1.24 minutos; ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.52 - 8.41 (m, 1H), 7.97 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.44 (m, 2H), 3.46 - 3.30 (m, 1H), 2.68 -2.52 (m, 4H), 2.38 (dd, J = 3.0, 13.7 Hz, 2H), 2.28 -2.10 (m, 2H), 1.69 -1.61 (m, 9H), 1.42 -1.29 (m, 18H).

Paso 2. 4-(3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-6-(4-((trietil-silil)-oxi)-ciclohex-3-en-1-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster de ácido imido-dicarbónico

A una solución de 4-(3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster de ácido imido-dicarbónico (12.1 gramos, 20.66 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (68.9 mililitros) se le agregó lentamente LiHMDS (1 M en tetrahidrofurano (THF)) (22.73 mililitros, 22.73 milimoles) a -78°C. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó trietil-cloro-silano (3.67 mililitros, 21.69 milimoles). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, y la

mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con pozo con agua y salmuera, se secó sobre $NaHCO_3$ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con 5 por ciento de EtOAc/heptano para proporcionar el 4-(3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-6-(4-((trietil-silil)-oxi)-ciclohex-3-en-1-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster de ácido imido-dicarbónico (12.1 gramos, 17.29 milimoles). LCMS (m/z, método neutral-no polar): 701.8 (MH^+), 1.14 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 4.97 (br. s., 1H), 3.16 - 3.00 (m, 1H), 2.49 -2.38 (m, 2H), 2.38 -2.23 (m, 1H), 2.19 -1.94 (m, 3H), 1.61 (s, 9H), 1.33 (s, 18H), 1.06 - 0.94 (m, 8H), 0.77 - 0.64 (m, 6H).

Paso 3. 4-(3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-6-(3-fluoro-4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster de ácido imido-dicarbónico

A una solución de 4-(3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-6-(4-((trietil-silil)-oxi)-ciclohex-3-en-1-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster de ácido imido-dicarbónico (12.1 gramos, 17.29 milimoles) en acetonitrilo (57.6 mililitros), se le agregó Selectfluor® (7.96 gramos, 22.47 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. Después de apagarse con solución saturada de $NaHCO_3$, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío,

para proporcionar el 4-(3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-6-(3-fluoro-4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster de ácido imido-dicarbónico (10.44 gramos, 17.29, 100 por ciento), el cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z, método neutral–no polar): 604.3 (MH^+), 1.12 minutos.

Paso 4. (+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-fluoro-4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

A una solución de 4-(3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-6-(3-fluoro-4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato-1,3-bis-(1,1-dimetil-etil)-éster de ácido imido-dicarbónico (10.44 gramos, 17.29 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (57.6 mililitros), se le agregó HCl 4M en dioxano (130 mililitros, 519 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 a 4 horas, que se monitoreó mediante LCMS para prevenir más del terbutil-éster para hidrolizar al ácido carboxílico. La reacción se enfrió en baño de agua, y se neutralizó con carbonato de sodio saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/heptano para proporcionar el (+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-fluoro-4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (1.9 gramos, 4.71 milimoles, 27.2 por ciento), y el (+/-)-terbutilo 4-(3-amino-6-((1S,3S)-3-fluoro-4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato (926 miligramos, 2.295 milimoles, 13.3 por ciento). LCMS

(m/z): 404.3 (MH^+), 0.84 minutos y 404.3 (MH^+), 0.84 minutos respectivamente.

Paso 5. (+/-)-4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

A una solución de (+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-fluoro-4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (1.9 gramos, 4.71 milimoles) en metanol (MeOH) (47.1 mililitros), se le agregó $NaBH_4$ (0.267 gramos, 7.06 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después de apagarse con solución saturada de $NaHCO_3$, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con 35 por ciento neto de EtOAc en heptano para proporcionar el (+/-)-4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (839 miligramos, 2.07 milimoles, 43.9 por ciento), y (+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (900 miligramos, 2.22 milimoles, 47 por ciento). LCMS (m/z): 406.3 (MH^+), 0.85 minutos y 406.3 (MH^+), 0.85 minutos respectivamente.

Paso 6. 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

El 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (839 miligramos, 2.07 milimoles) se sometió a separación quiral (columna Chiralpak AD, 5

micras, 4.6 x 100 milímetros), CO_2/EtOH + DEA al 0.1 por ciento= 70/30, SFC = 5 mililitros/minuto), para proporcionar enantiómero 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo solo (Rt = 1.61 minutos, 336 miligramos, 0.829 milimoles, 40 por ciento), y el menor enantiómero polar (Rt = 2.45 minutos, 43 por ciento).

Paso 7. Ácido 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

A una solución de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (90 miligramos, 0.22 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (0.444 mililitros), se le agregó HCl 4M en dioxano (3.7 mililitros, 14.80 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de evaporar los materiales volátiles al vacío, la mezcla de reacción se trituró con Et_2O, y se filtró para proporcionar el ácido 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (86 miligramos, 0.22 milimoles, 100 por ciento), como una sal de HCl, la cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 350.2 (MH^+), 0.51 minutos.

Paso 8. 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

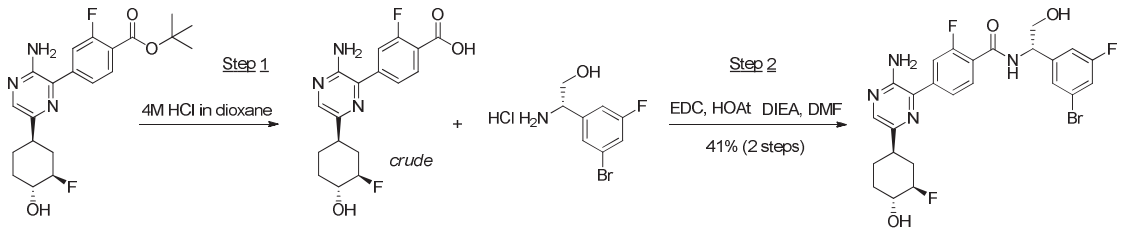
A una solución de ácido 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (20 miligramos, 0.057 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (573 microlitros), se le

agregaron sal de HCl de (S)-2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etanol (18.59 miligramos, 0.069 milimoles), aza-HOBt (11.69 miligramos, 0.086 milimoles), EDC (21.95 miligramos, 0.115 milimoles), y DIEA (30.0 microlitros, 0.172 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. Se agregó agua, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC. Las fracciones puras se liofilizaron, para proporcionar la 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (12.9 miligramos, 0.019 milimoles, 32.8 por ciento) como una sal de ácido trifluoro-acético. LCMS (m/z): 565.1/567.1 (MH^+), 0.72 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.78 (s, 2H), 7.63 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22 - 7.02 (m, 2H), 5.15 - 5.03 (m, 1H), 4.43 - 4.15 (m, 1H), 3.77 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.62 - 3.47 (m, 1H), 2.76 (br. s., 1H), 2.19 (dd, *J* = 3.1, 6.3 Hz, 1H), 2.02 -1.92 (m, 1H), 1.89 -1.66 (m, 2H), 1.56 (dd, *J* = 3.3, 12.3 Hz, 1H), 1.42 (br. s., 1H). La estereoquímica absoluta se determinó basándose en la información de co-estructura de rayos-X de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida.

Ejemplo 183

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 85



Paso 1. Ácido 4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

A una solución de 4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (Esquema 84: 365 miligramos, 0.9 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), se le agregó HCl 4M en dioxano (8 mililitros, 32.0 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Después de evaporar los materiales volátiles al vacío, para proporcionar ácido 4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico, el cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 350.3 (MH^+), 0.48 minutos.

Paso 2. 4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

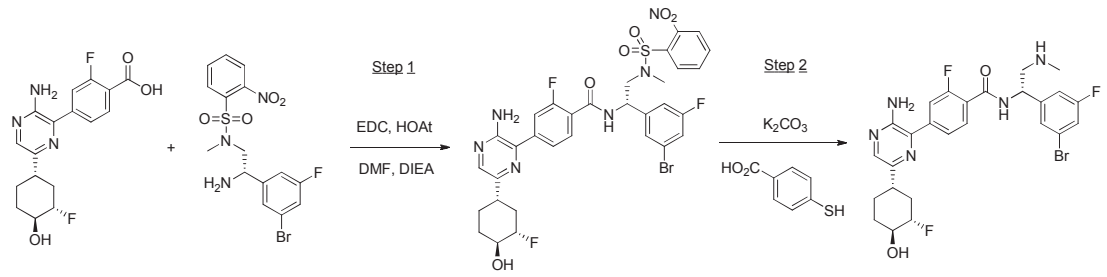
A una solución de ácido 4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (20 miligramos, 0.057 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (573 microlitros), se le agregaron sal de HCl de (S)-2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etanol (18.59 miligramos, 0.069 milimoles), aza-HOBt (11.69 miligramos,

0.086 milimoles), EDC (21.95 miligramos, 0.115 milimoles), y DIEA (30.0 microlitros, 0.172 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. Se agregó agua, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC. Las fracciones puras se liofilizaron, para proporcionar la 4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (16.1 miligramos, 0.023 milimoles, 41 por ciento) como una sal de ácido trifluoro-acético. LCMS (m/z): 565.1/567.1 (MH^+), 0.72 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.86 - 7.69 (m, 2H), 7.65 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 2H), 5.08 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.14 (m, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 1H), 2.74 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.17 (td, J = 3.1, 6.3 Hz, 1H), 2.04 -1.89 (m, 1H), 1.84 -1.66 (m, 2H), 1.65 -1.30 (m, 2H). La estereoquímica absoluta se determinó basándose en la información de co-estructura de rayos X en ERK_2 de la 4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida.

Ejemplo 184

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 86



Paso 1. 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-2-fluoro-benzamida

A una solución de ácido 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (156 miligramos, 0.403 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.28 mililitros), se le agregaron (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida (180 miligramos, 0.384 milimoles), HOAt (105 miligramos, 0.768 milimoles), DIEA (402 microlitros, 2.8 milimoles), y EDC.HCl (147 miligramos, 0.768 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, la LCMS indicó el producto. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y una vez con Na_2CO_3 saturado y la capa orgánica se secó (magnesio sulfato), se filtró, y se concentró al vacío, proporcionando la 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ISCO (del 0 al 100 por ciento de EtOAc en heptano) que conduce a la 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-

sulfonamido)-etil)-2-fluoro-benzamida (99 por ciento).

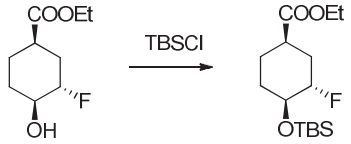
Paso 2. 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida

A una solución de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-2-fluoro-benzamida (293 miligramos, 0.38 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3.8 mililitros), se le agregaron K_2CO_3 (371 miligramos, 2.69 milimoles), y ácido 4-mercapto-benzoico (207 miligramos, 1.34 milimoles). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas a 45°C durante 55 minutos. Después de la reacción, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con EtOAc (que contiene 20 por ciento de metanol (MeOH) y 0.5 por ciento de amoníaco en agua)/DCM para proporcionar 150 miligramos de la 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida. LCMS (m/z): 578, 580 (MH^+), 0.64 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.2, 11.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.27 - 5.10 (m, 1H), 4.42 - 4.13 (m, 1H), 3.65 - 3.49 (m, 1H), 2.97 -2.88 (m, 1H), 2.87 -2.79 (m,

1H), 2.74 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.22 -2.11 (m, 1H), 2.04 -1.92 (m, 1H), 1.85 -1.68 (m, 2H), 1.55 (dq, J = 3.1, 12.9 Hz, 1H), 1.46 -1.33 (m, 1H).

De una manera alternativa, la 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida se puede sintetizar como sigue:

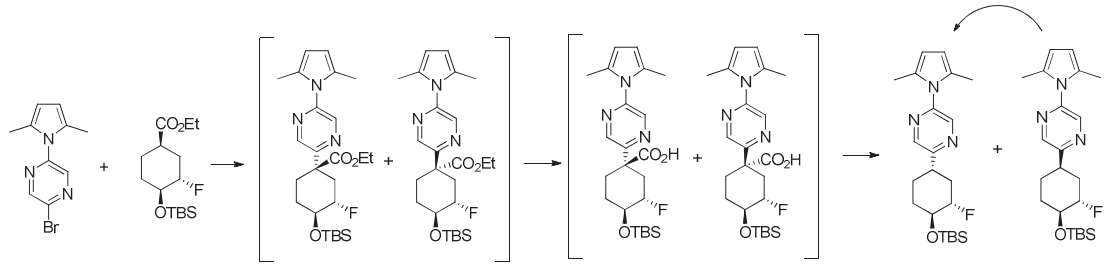
(1R,3S,4S)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexan-carboxilato de etilo



A un matraz de 500 mililitros se le agregaron (1R,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexano-carboxilato de etilo (17 gramos, 89.3 milimoles, 97.9 por ciento de exceso enantiomérico (ee)), TBSCl (17.5 gramos, 116.1 milimoles), y dicloro-metano (DCM) (200 mililitros). Se agregó imidazol (12.1 gramos, 178 milimoles) a la solución resultante transparente, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Se agregó agua (100 mililitros), y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (100 mililitros), y se concentró bajo presión reducida (40 $\pm$ 5°C, 50~250 mbar). La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre sílice, eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (100:1) dio (1R,3S,4S)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexan-carboxilato de etilo como un aceite incoloro, (20.6 gramos, rendimiento del 75.7 por ciento). ^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6): 4.38~4.52 (m, 1 H), 4.03~4.08 (dd, *J* = 1 2 Hz, *J* = 8 Hz, 2 H), 3.77~3.81 (m, 1 H), 2.54~2.60 (m, 1 H), 1.93~2.06 (m, 1 H), 1.58~1.86 (m, 4 H), 1.46~1.50 (m, 1 H), 1.17~1.20 (t, *J* = 12 Hz, *J* = 6 Hz, 3 H), 0.85(s, 9 H), 0.03~0.04 (d, *J* = 4 Hz, 8 H), $[M+H]^+$ = 305.1 por medio de GC-MS (Instrumento: Agilent Technologies, GC 6890N, MS 5975C. GC condiciones: Columna: HP – 5 MS, Capilaridad: 30.0 micras x 250 micras x 0.25 micras, detector de parámetros: Temperatura: 350°C, flujo: H_2 : 40 mililitros/minuto, flujo de aire: 400 mililitros/minuto, Maquillaje (He): 40 mililitros/minuto. parámetros inyector: temperatura : 200°C. proporción de ruptura: 100:1. gas de vehículo: He, flujo: 2.0 mililitros/minuto, Modo: flujo constante. sobre-parámetros: 0 minutos, 50°C; 2.0 minutos, 50°C; 5.33 minutos, 100°C; 15.83 minutos, 270°C. volumen de inyección: 1 microlitro, solvente lavado con jeringa: acetonitrilo. condiciones de MS: Voltio: 70 EV, Rango de exploración: *m* / *z* = 50~550).

2-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina



overall yield of 4 steps= 51.8%

A un matraz de 1 litro se le agregaron 2-bromo-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina (23 gramos, 67 milimoles), (1R,3S,4S)-4-

((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexan-carboxilato de etilo (28 gramos, 83 milimoles), $\{[P(t\text{-}Bu)_3]PdBr\}_2$ (800 miligramos, 1 milimol), seguido por tolueno (250 mililitros). La mezcla de reacción se desgasificó tres veces purgando con nitrógeno y entonces se enfrió a -35±5°C. A la mezcla de reacción se le agregó NaHMDS (47 mililitros, 2 M en tetrahidrofurano (THF), 94 milimoles), por goteo. La temperatura se elevó hasta temperatura ambiente durante un periodo de una hora y se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se apagó con cloruro de amonio acuoso al 8 por ciento (200 mililitros), las fases separadas, y la capa acuosa se extrajeron con heptano (300 mililitros). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera al 10 por ciento (400 mililitros), se concentró bajo presión reducida (45±5°C, 50~100 mbar), para dar 48 gramos de (1RS,3S,4S)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-1-(5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazin-2-il)-3-fluoro-ciclohexan-carboxilato de etilo como una mezcla de diaestereómeros 1*R* y 1*S*. Este material se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. Tiempo de retención de HPLC = 8.274 minutos Método de HPLC d: Instrumento: Agilent Technologies serie 1,200. Columna: Waters Xbridge C18, 150*3.0 milímetros, 3 micras. Temperatura de la columna: 35°C. Velocidad de flujo: 0.70 mililitros/minuto. Detección: 210 nanómetros/DAD. Composición de fase móvil: A: 0.1 por ciento H_3PO_4 en agua; B: acetonitrilo. Gradiente: 0 minutos: 90 por ciento de A, 10 por ciento de B; 5 minutos: 100 por ciento de B; 11 minutos con el 100 por ciento de B. LC-MS método: $[M+H]^+$ = 476.2706, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6):

8.47 (s. 1 H), 8.43 (s, 1 H), 5.85(s, 2 H), 4.39~4.52 (m, 1 H), 4.14 (dd, *J* = 1 2 Hz, *J* = 8 Hz, 2 H), 3.59~3.66 (m, 1 H), 2.28~2.94 (m, 1H), 2.06 (s, 6 H), 1.84~1.97 (m, 3 H), 1.46~1.52 (m, 3 H), 1.14~1.17 (t, *J* = 1 2 Hz, *J* = 8 Hz, 2H), 0.81 (s, 9 H), 0.01(d, *J* = 4 Hz, 6 H).

A un matraz de 1 litro se le agregaron (1*R*,3*S*,4*S*)-etilo 4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-1-(5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazin-2-il)-3-fluoro-ciclohexan-carboxilato (48 gramos, 67 milimoles), etanol (250 mililitros), seguido por 11 por ciento de una solución acuosa de NaOH (112 gramos, 300 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 30±5°C durante 16 horas, y entonces se apagó con HCl acuoso al 10 por ciento (70 mililitros), a un pH = 6~7. Después de destilación de etanol bajo presión reducida (50±5°C, 50~100 mbar), el pH de la mezcla resultante se ajustó entre 4 y 5 con HCl al 10 por ciento. La solución acuosa se extrajo dos veces con IPAc (200 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 por ciento salmuera (200 mililitros), y se concentró bajo presión reducida (50±5°C, 50~100 mbar), para dar 46 gramos del ácido (1RS,3S,4S)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-1-(5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazin-2-il)-3-fluoro-ciclohexan-carboxílico el cual se utilizó para el siguiente paso sin purificaciones adicionales. Tiempo de retención de HPLC = 7.390 minutos (Instrumento: Agilent Technologies series 1,200. Columna: Waters Xbridge C18, 150*3.0 milímetros, 3 micras. Temperatura de la columna: 35°C. Velocidad de flujo: 0.70 mililitros/minuto. Detección: 210 nanómetros/DAD. Composición de fase móvil: A: 0.1 por ciento de H_3PO_4 en agua; B: acetonitrilo. Gradiente: 0 minutos: 90 por ciento de

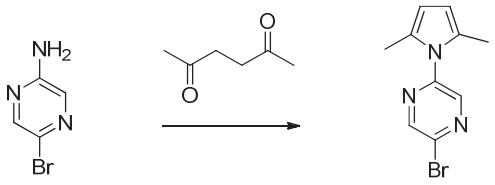
A, el 10 por ciento de B; 5 minutos: 100 por ciento de B; 11 minutos con el 100 por ciento de B), LC-MS: $[M+H]^+$ = 448.2415.

A un matraz de 500 mililitros se le agregaron ácido (1RS,3S,4S)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-1-(5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazin-2-il)-3-fluoro-ciclohexan-carboxílico (46 gramos), tolueno (250 mililitros), y HOAc (0.8 gramos, 13.3 milimoles), bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1 hora y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente antes de agregar acuoso $NaHCO_3$ al 6 por ciento (200 mililitros). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con heptano (250 mililitros). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera al 10 por ciento (200 mililitros), y se concentró bajo presión reducida (50±5°C, 50~100 mbar), para dar un aceite. Después de la adición de 80 mililitros de metanol (MeOH) al residuo, la mezcla se calentó a 55±5°C, y se agitó durante 1 hora. La temperatura se enfrió hasta 25±5°C durante un periodo de 2 horas y se agitó durante 2-3 horas adicionales. La suspensión resultante se filtró y la torta húmeda se secó bajo presión reducida (50±5°C, 50~100 mbar) durante 3 horas, para dar 8.6 gramos de la 2-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina como un sólido cristalino (dr > 99:1). El licor madre se concentró bajo presión reducida (50±5°C, 50~100 mbar), para dar 34.5 gramos (71 milimoles) de aceite oscuro. A este residuo se le agregó ^{t}BuOH (200 mililitros), seguido por ^{t}BuOK (8.0 gramos, 71 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 90±5°C, y se agitó durante 3 horas. Después de que la temperatura se enfrió hasta la temperatura ambiente, se

agregó acuoso $NaHCO_3$ al 10 por ciento (150 mililitros), seguido por heptano (200 mililitros), y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. Las fases se separaron, y la capa acuosa se lavaron con heptano (200 mililitros). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 por ciento salmuera (150 mililitros), y se concentraron bajo presión reducida (50±5°C, 50~100 mbar), para dar un residuo de aceite. A este residuo se le agregó metanol (MeOH) (60 mililitros), y la mezcla se calentó a 55±5°C. Después de agitar durante 1 hora, la temperatura se enfrió hasta 25±5°C durante un período de 2 horas seguido por agitación durante 2 horas adicionales. La suspensión se filtró y la torta húmeda resultante se secó bajo presión reducida (50±5°C, 50~100 mbar) durante 3 horas, para dar el segundo lote de la 2-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina como un sólido cristalino (5.6 gramos, dr = 98:2). El rendimiento global de los 4 pasos empezando a partir de 2-bromo-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina es del 51.8 por ciento. p.f. = 100.6°C~102.9°C. LC/MS: $[M+H]^+$ = 404.2459, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.53 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 4.25~4.43 (m, 1 H), 3.60~3.69 (m, 1 H), 3.25 (s, 6 H), 2.93~3.00 (m, 1 H), 2.19~2.27 (m, 1 H), 1.98 (s, 6 H), 1.72~1.90 (m, 3 H), 1.39~1.61 (m, 2 H), 0.80 (s, 9H), 0.01 (d, *J* = 4 Hz, 6 H)., HPLC (Instrumento : Agilent Technologies series 1,200. Columna: Waters Xbridge C18, 150*3.0 milímetros, 3 micras. Temperatura de la columna: 35°C. Velocidad de flujo: 0.70 mililitros/minuto. Detección: 210 nanómetros/DAD. Composición de fase móvil: A: 0.1 por ciento de

H_3PO_4 en agua; B: acetonitrilo. Gradiente: 0 minutos: 90 por ciento de A, el 10 por ciento de B; 5 minutos: 100 por ciento de B; 11 minutos con el 100 por ciento de B) tiempo de retención: 2-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina durante 8.084 minutos, 2-((1*R*,3*S*,4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina durante 8.324 minutos.

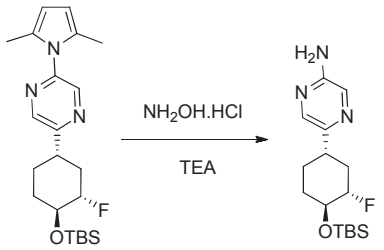
2-bromo-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina



A un matraz de 250 mililitros se le agregaron 5-bromo-pirazin-2-amina (18 gramos, 10.35 milimoles), hexano-2,5-diona (14.5 gramos, 12.41 milimoles), y PPTS (0.9 gramos, 0.36 milimoles) en tolueno (60 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una trampa Dean-Stark durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se concentró bajo presión reducida (55±5°C, 50~100 mbar), para dar la 2-bromo-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina como un aceite (28 gramos, que contiene tolueno a aproximadamente el 10 por ciento, ensayo rendimiento : 95 por ciento). Este material se utilizó sin mayor purificación. LC/MS: $[M+H]^+$ = 252.0139, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1 H), 5.86 (s, 2 H), 2.10 (s, 6 H). Tiempo de retención de HPLC = 6.21 minutos, Instrumento: Agilent Technologies series 1,200. Columna:

Waters Xbridge C18, 150*3.0 milímetros, 3 micras. Temperatura de la columna: 35°C. Velocidad de flujo: 0.70 mililitros/minuto. Detección: 210 nanómetros/DAD. Composición de fase móvil: A: 0.1 por ciento de H_3PO_4 en agua; B: acetonitrilo. Gradiente: 0 minutos: 90 por ciento de A, el 10 por ciento de B; 5 minutos: 100 por ciento de B; 11 minutos con el 100 por ciento de B.

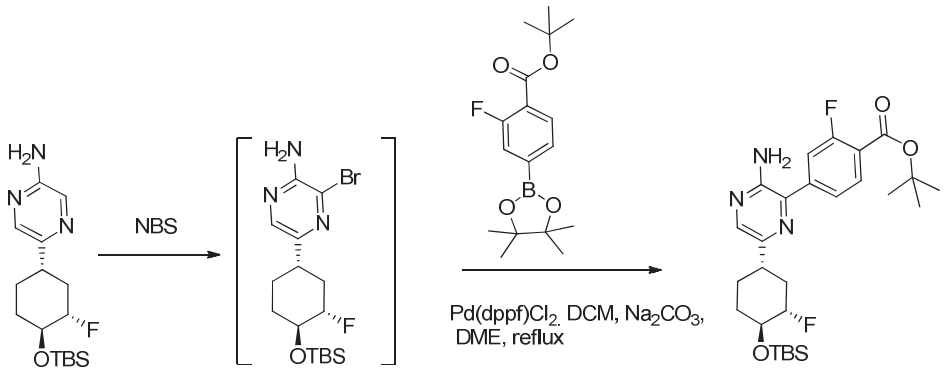
5-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-amina



A una suspensión agitada de 2-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina (1250 gramos, 3097 milimoles) en etanol (7.5 kilogramos), se le agregó clorhidrato de hidroxilamina (860.9 gramos, 12388.2 milimoles), seguido por trietil-amina (642.5 gramos, 6349.0 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (77-78°C) durante 42 horas, y entonces se enfrió a aproximadamente 40°C. Después de la destilación de 6 kilogramos de etanol al vacío (<100 mbar) a 40°C, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con metil-terbutil-éter (MTBE) (7.0 kilogramos), y agua (8.0 kilogramos). Después de agitar durante 10 minutos, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con metil-terbutil-éter (MTBE) (6.0 kilogramos). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

sucesivamente con 12 kilogramos de agua 2 veces, y 8 kg de salmuera al 10 por ciento. La capa de MTBE se concentró al vacío (<100 mbar), para dar 1.2 kilogramos de sólido amarillo como el producto crudo. El producto crudo se disolvió en 2 kilogramos de dicloro-metano (DCM), y se purificó adicionalmente por medio de cromatografía en columna de sílice, eluyendo con EtOAc, y heptano (1/6, volumen/volumen) para recuperar la 2-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina (310 gramos), entonces eluyendo con EtOAc, y heptano (1/3, volumen/volumen), para dar la 5-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-amina (650 gramos, 64.5 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo claro, p.f. 113-116°C. EsI-MS (m/z): 326.1940 ($[M+H]^+$, 100). HPLC (método A), tiempo de retención 12.26 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.50 (br. s, 2H), 4.41-4.46, 4.27-4.31 (m, 1H), 3.65-3.74 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.24-2.30 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.74-1.87 (m, 2H), 1.44-1.63 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (d, J = 8Hz, 6H).

4-(3-amino-6-((1S, 3S, 4S)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo



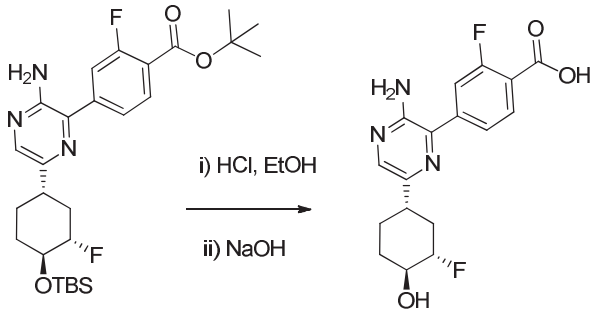
Una solución de 5-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-amina (620.0 gramos, 1904.8 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (5 litros), y agua (400 mililitros) se enfrió hasta aproximadamente 4°C. Se agregó NBS (389.8 gramos, 2190.5 milimoles), en 10 porciones dentro de 1 hora y la temperatura de la reacción se controló debajo de 5°C con agitación continua durante 30 minutos. Después de la adición de Na_2CO_3 acuoso 0.3 M (8.5 kilogramos), la temperatura de la reacción se incrementó hasta 35°C. Se agregó MTBE (4.5 kilogramos), y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. Después de la separación de las fases, la capa acuosa se extrajo con metil-terbutil-éter (MTBE) (4 kilogramos). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con Na_2CO_3 acuoso 0.3 M (8.5 kilogramos), y agua (8 kilogramos), y se concentró al vacío a 30-40°C, para dar el producto crudo de la 3-bromo-5-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-amina como una espuma (770 gramos). Entonces, el producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. EsI-MS (m/z): 404.1105, 406.1093 ($[M+H]^+$, 100). HPLC (método A), tiempo de

retención = 14.38 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.81 (s, 1H), 4.99 (br. s, 2H), 4.37-4.42, 4.25-4.30 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.26-2.29 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.74-1.87 (m, 2H), 1.44-1.63 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (d, J = 8 Hz, 6H).

A una solución de 3-bromo-5-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-amina (760.0 gramos, 1879.4 milimoles), y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de terbutilo (605.5 gramos, 1879.4 milimoles) en DME (3.0 kilogramos), se le agregó Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (1880 mililitros, 3760 milimoles), y $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (38.4 gramos, 47.0 milimoles). Después de desgasificar con N_2 tres veces, la mezcla de reacción se calentó a reflujo (79-80°C), y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La temperatura de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó MTBE (2.5 kilogramos), seguido por agua (4.0 kilogramos). La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de la separación de fases, y la capa acuosa se extrajo con metil-terbutil-éter (MTBE) (1.8 kilogramos). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 kilogramos, 2 veces), y se concentraron al vacío a 30-40°C, para dar el producto crudo del 4-(3-amino-6-((1*S*,3*S*,4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (aproximadamente 1 kilogramos). La mezcla de este producto crudo y EtOH (95 por ciento, 3.2 kilogramos) se calentaron a reflujo (78-80°C) durante 30 minutos, para dar una solución. La temperatura se enfrió hasta 40°C dentro de 100 minutos, seguidos por la adición de agua (800 gramos) dentro de 30 minutos.

La temperatura se enfrió hasta -5°C dentro de 100 minutos y agitando a esta temperatura se continuó durante 60 minutos adicionales. El sólido precipitación se filtró y la torta húmeda se lavó con EtOH/agua (1.2 L, 5/1, volumen/volumen). Después de secar al vacío a 50°C durante 5 horas, se obtuvo el 4-(3-amino-6-((1*S*, 3*S*, 4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo como un polvo color café (755 gramos, 76.4 por ciento de rendimiento durante los 2 pasos, el ensayo de pureza es del 98.8 por ciento). p.f. 169-172°C. EsI-MS (m/z): 520.2739 ($[M+H]^+$, 100). HPLC (método A) tiempo de retención 15.76 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.98 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.68 (br. s, 2H), 4.42-4.48, 4.30-4.36 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 2.75-2.83 (m, 1H), 2.28-2.36 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.46-1.68 (m, 2H), 1.62 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (d, J = 8 Hz, 6H).

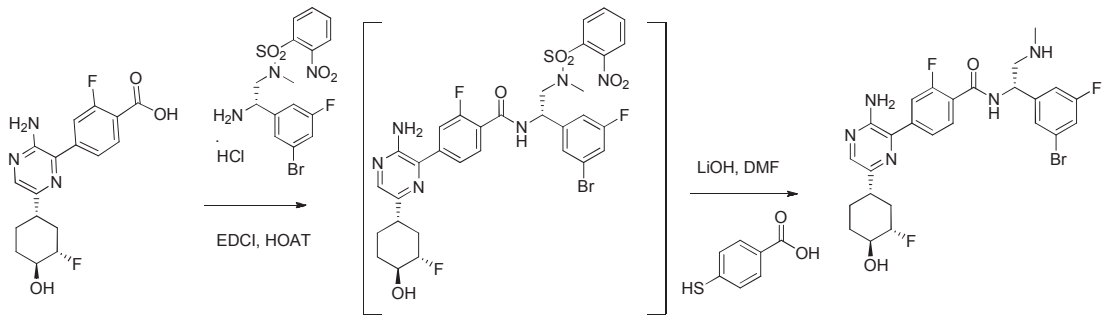
Ácido 4-(3-amino-6-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico



A una suspensión de 4-(3-amino-6-((1*S*, 3*S*, 4*S*)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de

terbutilo (685.0 gramos, 1318.0 milimoles) en EtOH (3.6 kilogramos), se le agregó HCl acuoso (36 por ciento, 400.5 gramos, 3954.2 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 30°C, y se agitó durante 4 horas. La temperatura de la reacción se bajó más hasta 5°C y se agregó una solución de NaOH (342.7 gramos, 8567.5 milimoles) en agua (1.6 kilogramos). La mezcla de reacción se calentó a 30°C, y se agitó a esta temperatura durante 18 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5 utilizando HCl acuoso 4 N para formar un sólido precipitado. Después de destilación de EtOH al vacío a 40-50°C, se agregó agua (2.5 kilogramos) al residuo y la temperatura se enfrió hasta 5°C dentro de 1 hora. La suspensión se filtró, el sólido se recolectó y se secó al vacío (<100 mbar) a 50-60°C durante 24 horas, para dar el ácido 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico como un polvo color café (460 gramos, pureza de HPLC a 230 nm fue del 98.2 por ciento, rendimiento cuantitativo). p.f. 226-228°C. EsI-MS (m/z): 350.1282 ($[M+H]^+$, 100). HPLC (método A), tiempo de retención 5.93 minutos. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D_6): 13.32 (br. s, 1H), 8.00 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.24 (br. s, 2H), 5.16 (br. s, 1H), 4.44-4.49, 4.30-4.35 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 2.20 a 2.25 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.36-1.46 (m, 1H).

4-(3-amino-6-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((*S*)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida



A una solución de ácido 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (300 gramos, 95 por ciento ensayo, 815.8 milimoles), y clorhidrato de (S)-N-(2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida (397.7 gramos, 848.5 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2.5 kilogramos), se le agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (421.8 gramos, 3263.4 milimoles), seguida por EDCI (312.8 gramos, 1631.7 milimoles), y HOAt (222.1 gramos, 1631.7 milimoles). Después de la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 18 horas, la temperatura de la reacción se bajó más hasta 10°C, antes se agregaron IPAC (3.5 kilogramos), y agua (4.0 kilogramos). La mezcla se agitó durante 10 minutos, y entonces las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con IPAC (2.5 kilogramos). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con Na_2CO_3 acuoso al 10 por ciento (4.5 kilogramos), y agua (4 kilogramos, 2 veces), y entonces se concentró al vacío (<100 mbar) a 40-45°C, para dar la 4-(3-amino-6-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((*S*)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-2-fluoro-benzamida como una espuma (670 gramos, el ensayo de pureza es del 93 por

ciento), la cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. EsI-MS (m/z): 763.1216, 765.1161 ($[M+H]^+$, 100). p.f. =115-117°C. HPLC (método A), tiempo de retención = 10.57 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.11 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59-7.72 (m, 5H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.46 (br. s,1H), 4.77 (br. s, 2H), 4.48-4.55, 4.35-4.42 (m, 1H), 3.93 (q, J_1 = 12 Hz, J_1 = 16 Hz, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.33 (q, J_1 = 4 Hz, J_1 = 12 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.47-1.56 (m, 1H).

A una suspensión de 4-(3-amino-6-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((*S*)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-2-fluoro-benzamida (500 gramos del producto crudo a partir de paso anterior) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2.0 kilogramos), se le agregó ácido 4-mercapto-benzoico (161.5 gramos, 1047.7 milimoles). La mezcla de reacción se convirtió en una solución después de 5 minutos, y entonces se enfrió hasta 10°C. Después de la adición de $LiOH{\cdot}H_2O$ (137.3 gramos, 3274.0 milimoles) en una porción, la mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas antes de que la temperatura se enfriara hasta 10°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3.0 kilogramos), y se extrajo con IPAC (3*2.5 kilogramos). Las capas de IPAC se lavaron primero con Na_2CO_3 acuoso al 15 por ciento (2*3.0 kilogramos), seguido por agua (2*3.0 kilogramos), y entonces se concentró al vacío (<100 mbar) a 40-45°C. Al residuo resultante se le agregó MeCN (1.8 kilogramos), para dar

una solución transparente, la cual se calentó a 50°C, y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió además a 10°C en 2 horas, y se agitó a esta temperatura durante 1 hora adicional. Después de la filtración de la suspensión resultante, la torta sólida se lavaron con MeCN enfriado previamente (400 gramos, 5°C). La torta húmeda se secó al vacío (<100 mbar) a 80°C durante 18 horas, para dar la 4-(3-amino-6-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((*S*)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida como un sólido cristalino (245 gramos, rendimiento global durante los 2 pasos es del 66 por ciento, pureza de HPLC = 98.3 por ciento, pureza quiral = 99.0 por ciento). p.f. 115-117°C. EsI-MS (m/z): 578.1381, 580.1381 ($[M+H]^+$, 100). HPLC (método A), tiempo de retención = 7.24 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6): 8.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.82 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.21 (br. s, 2H), 5.18 (m, 2H), 4.46-4.52, 4.32-4.37 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 2.80 a 2.94 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.23-2.25 (m, 1H), 1.95-1.98 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 3H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.39-1.48 (m, 1H).

La forma de base libre de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida se preparó mediante la suspensión de la 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida (200 miligramos), se suspendió en 4

mililitros de nitro-metano a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 55°C hasta que la solución fue clara. Se condujeron ocho ciclos de calor-frío en un intervalo de temperatura de 55°C a 5°C. El sólido se generó mediante filtración, y se secó al vacío a 40°C durante la noche. Un patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma de base libre se determinó en la Figura 1. Se proporcionó una termografía de DSC/TGA de la base libre de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida en la Figura 2.

La forma de sal de HCl de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida se preparó mediante la disolución de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida amorfa (120 miligramos) en solución de etanol de HCl 0.5N (414 microlitros) con agitación a temperatura ambiente. Se observó un precipitado después de 5 minutos de agitación. Se proporcionó una termografía de DSC/TGA de la forma de sal de HCl forma de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida altamente cristalina en la Figura 4. Un patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma de base libre se determinó en la Figura 3. Los picos más significativos en la difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de la Figura 3 se muestran en la Tabla:

Ángulo 2-theta	% de intensidad
12.346	9.9
15.57	10.8
16.195	15.3
16.652	59.3
18.245	4.5
19.118	47.7
19.26	100
19.642	39.3
20.029	5.4
21.509	22.2
21.777	22.2
22.568	68.9
23.611	36.3
24.334	88
24.733	18.9

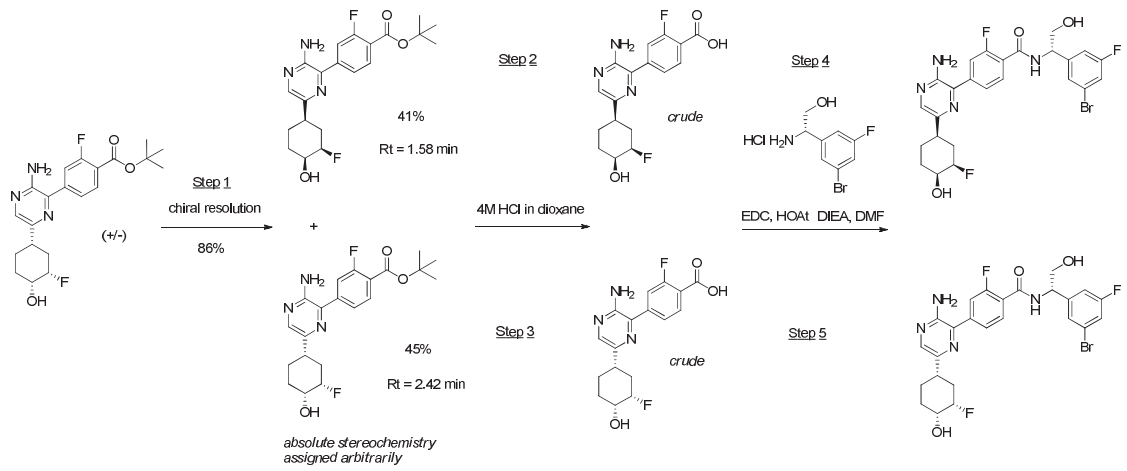
Ángulo 2-theta	% de intensidad
25.748	10.9
26.826	16
27.421	13.6
28.46	15.5
28.837	13.6
29.177	17.3
29.382	10.1
29.88	19.1
30.14	20.5
31.361	7.8
31.424	7.8
32.751	21.2
33.787	12.3
34.649	17
35.391	26.9
37.057	11.4

Ángulo 2-theta	% de intensidad
38.005	6.1
40.657	6.2
40.954	5.1
41.658	5.1
42.926	5.8
44.201	17.7

Ejemplos 185 y 186

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1R,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, y 4-(3-amino-6-((1S,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 87



Paso 1. 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

El 4-(3-amino-6-((1R,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (154 miligramos, 0.38 milimoles) se sometió a separación quiral (columna Chiralpak AD, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros), CO_2/IPA+DEA al 0.1 por ciento=75/25, SFC=5mililitros/minuto), para proporcionar el enantiómero polar, 4-(3-amino-6-((1R,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (Rt = 1.86 minutos, 63 miligramos, 0.155 milimoles, 41 por ciento), y el menor enantiómero polar, 4-(3-amino-6-((1S,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (Rt = 2.91, 70 miligramos, 0.173 milimoles, 46 por ciento). La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.

Pasos 2 y 3. Ácido 4-(3-amino-6-((1R,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico y ácido 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-

benzoico

A cada solución de éster (1 milimol) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), se le agregó HCl 4M en dioxano (30 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después de evaporar los materiales volátiles al vacío, la mezcla de reacción se trituró con Et_2O y se filtró para proporcionar ácido 4-(3-amino-6-((1R,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (60 miligramos a partir de 63 miligramos del éster), y ácido 4-(3-amino-6-((1S,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (59 miligramos a partir de 70 miligramos del éster), como una sal de HCl respectivamente, las cuales se utilizaron para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 350.2 (MH^+), 0.5 minutos (para cada ácido).

Pasos 4 y 5. 4-(3-amino-6-((1R,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, y 4-(3-amino-6-((1S,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

A cada solución de ácido (20 miligramos, 0.057 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (573 microlitros), se le agregaron sal de HCl de (S)-2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etanol (18.59 miligramos, 0.069 milimoles), aza-HOBt (11.69 miligramos, 0.086 milimoles), EDC (21.95 miligramos, 0.115 milimoles), y DIEA (30.0 microlitros, 0.172 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante

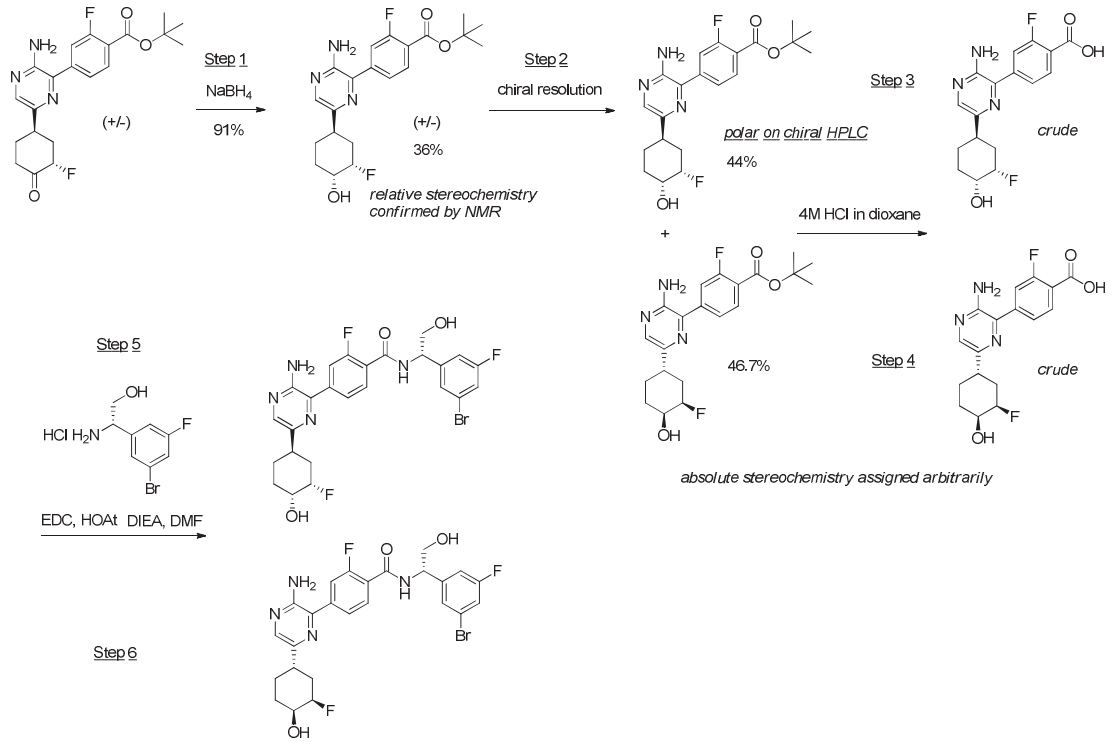
15 horas. Se agregó agua, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC. Las fracciones puras se liofilizaron, para proporcionar el producto deseado (11 miligramos, 0.016 milimoles, 28 por ciento) como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA), respectivamente. Para la 4-(3-amino-6-((1R,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, LCMS (m/z): 565.1/567 (MH^+), 0.74 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 2H), 5.24 - 5.10 (m, 1H), 4.75 - 4.49 (m, 1H), 4.16 (br. s., 2H), 3.96 - 3.77 (m, 4H), 2.80 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.25 (dq, J = 7.6, 11.9 Hz, 2H), 2.08 -1.78 (m, 7H), 1.76 -1.55 (m, 4H). Para la 4-(3-amino-6-((1S,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, LCMS (m/z): 565.1/567.1 (MH^+), 0.74 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.49 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.24 - 7.05 (m, 2H), 5.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.41 (m, 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.88 - 3.65 (m, 2H), 2.71 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.16 (dq, J = 7.4, 12.0 Hz, 1H), 1.99 -1.70 (m, 3H), 1.66 -1.47 (m, 2H). La estereoquímica absoluta no fue determinada aún.

Ejemplos 187 y 188

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, y 4-(3-amino-6-((1S,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-

pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 88



Paso 1. (+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

A una solución de (+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3S)-3-fluoro-4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (208 miligramos, 0.516 milimoles) en metanol (MeOH) (3.017 mililitros), se le agregó $NaBH_4$ (29.3 miligramos, 0.773 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La LCMS mostró una proporción de aproximadamente 4:1 de los dos diaestereómeros. Después de apagarse con solución de $NaHCO_3$, la mezcla de reacción se extrajo

con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El diaestereómero mayor se separó mediante HPLC de preparación neutra. Después de la liofilización, se obtuvo (+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo en 35.8 por ciento de rendimiento. (74.9 miligramos). LCMS (m/z): 406.3 (MH^+), 0.80 minutos. La estereoquímica relativa del (+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo se confirmó por RMN.

Paso 2. 4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo y 4-(3-amino-6-((1S,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

El (+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (74.9 miligramos, 0.185 milimoles) se sometió a SFC quiral (columna Chiralpak AD, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros), CO_2/EtOH+0.1 por ciento, DEA=80/20, SFC=5mililitros/minuto), para proporcionar el enantiómero polar, el 4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (Rt = 1.95 minutos, 33 miligramos, 44 por ciento), y el menor enantiómero polar, el 4-(3-amino-6-((1S,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (Rt = 3.17, 35 miligramos, 46 por ciento). La estereoquímica absoluta

se asignó arbitrariamente.

Pasos 3 y 4. Ácido 4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico y ácido 4-(3-amino-6-((1S,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

A cada solución de éster (1 milimol), se le agregó HCl 4M en dioxano (111 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después de evaporar los materiales volátiles al vacío, la mezcla de reacción se trituró con Et_2O y se filtró para proporcionar el ácido 4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (31 miligramos a partir de 33 miligramos del éster), LCMS (m/z): 350.2 (MH^+), 0.47 minutos, y el ácido 4-(3-amino-6-((1S,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (33 miligramos a partir de 35 miligramos del éster), LCMS (m/z): 350.2 (MH^+), 0.48 minutos, como sal de HCl respectivamente, la cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación.

Pasos 5 y 6. 4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, y 4-(3-amino-6-((1S,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

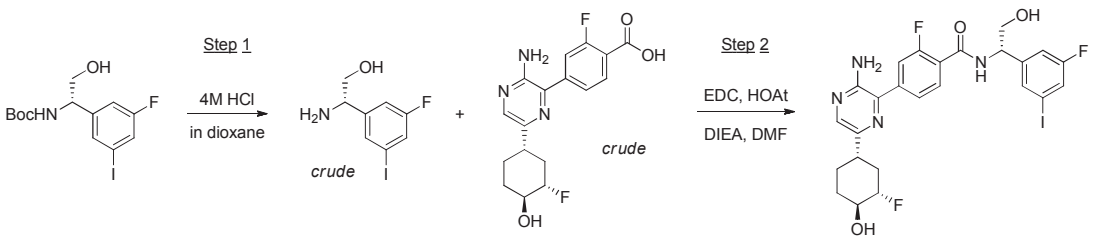
Siguiendo el paso 8 en el Esquema 85, utilizando ácido 4-(3-

amino-6-((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico, se obtuvo la 4-(3-amino-6-((1R,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida. LCMS (m/z): 565.0/567.1 (MH^+), 0.71 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.93 - 7.78 (m, 2H), 7.73 - 7.55 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 2H), 5.17 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.75 - 3.42 (m, 1H), 3.09 -2.93 (m, 1H), 2.32 -2.14 (m, 1H), 2.05 -1.79 (m, 5H), 1.80 -1.59 (m, 1H). Utilizando ácido 4-(3-amino-6-((1S,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico, se obtuvo la 4-(3-amino-6-((1S,3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida. LCMS (m/z): 565.0/567.1 (MH^+), 0.71 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 - 7.80 (m, 2H), 7.75 - 7.56 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.33 - 7.12 (m, 2H), 5.17 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 2H), 3.76 - 3.55 (m, 1H), 3.10 -2.95 (m, 1H), 2.31 -2.12 (m, 1H), 2.08 -1.82 (m, 5H), 1.79 -1.62 (m, 1H).

Ejemplo 189

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida

Esquema 89



Paso 1. Clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etanol

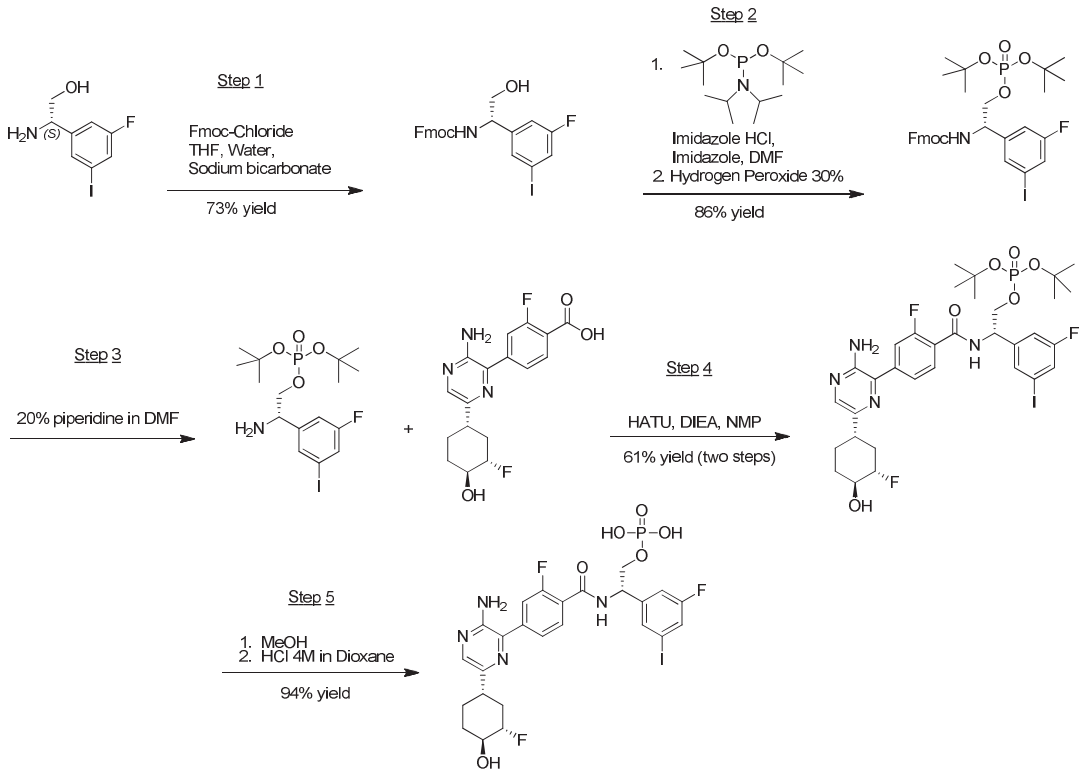
El (S)-(1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo (2.507 gramos, 6.58 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (60 mililitros), y se trató con HCl 4 N en dioxano (4.93 mililitros, 19.73 milimoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que la mayoría del solvente se evaporó cuidadosamente al vacío, la pasta acuosa se trituró con Et_2O para proporcionar 1.525 gramos de una sal de HCl del (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etanol blanca y fina (72 por ciento), la cual se aisló mediante filtración con succión. LCMS (m/z): 282.4 (MH^+), 0.46 minutos.

Paso 2. 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida

A una solución de ácido 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (16 miligramos, 0.046 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.46 mililitros), se le agregó clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etanol (17.5 miligramos, 0.055 milimoles), HOAt (9.35 miligramos, 0.069

milimoles), EDC (17.6 miligramos, 0.092 milimoles), y DIEA (24 microlitros, 0.137 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. Después de que se agregó agua, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua dos veces. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/heptano para proporcionar el producto crudo, el cual se trituró con 70 por ciento de dicloro-metano (DCM)/éter para proporcionar 9.3 miligramos de la 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (28 por ciento). LCMS (m/z): 613.1 (MH^+), 0.74 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.93 - 7.78 (m, 2H), 7.76 - 7.57 (m, 3H), 7.73 - 7.56 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 2.84 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 2.9, 9.2 Hz, 1H), 2.14 -1.98 (m, 1H), 1.96 -1.75 (m, 2H), 1.65 (dq, J = 3.3, 13.0 Hz, 1H), 1.56 -1.34 (m, 1H).

<u>Síntesis de fosfato diácido de (S)-2-(4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etilo</u>



Paso 1. (S)(9H-fluoren-9-il)-(1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de metilo:

Al (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etanol (4,500 miligramos, 14.17 milimoles), se le agregó tetrahidrofurano (THF) (volumen: 40 mililitros, Proporción: 2.67), y agua (Volumen: 15 mililitros, Proporción: 1.000), seguido por $NaHCO_3$ (4762 miligramos, 56.7 milimoles). La mezcla se agitó durante 2 minutos, entonces se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A la reacción se le agregó clorhidrato de (9H-fluoren-9-il)-metil-carbono (5499 miligramos, 21.26 milimoles), y la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 60 minutos adicionales, antes de conducir la LCMS. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción cruda. La mezcla se lavó con agua (2 veces),

solución saturada de sal, se secó sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta residuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una columna de 300 gramos columna (cargada de sólido) eluyendo a partir de acetato de etilo del 0 al 60 por ciento en heptano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante para dar 5375 miligramos del producto deseado como un sólido blanco como la base libre utilizada como tal, (73 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 504.1 (MH^+), 1.05 minutos. ^1H RMN (CD_3OD) d: 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.31-4.46 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 3.1 Hz, 2H).

Paso 2. (S)(9H-fluoren-9-il)-(2-((di-terbutoxi-fosforil)-oxi)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-carbamato de metilo:

Al (S)(9H-fluoren-9-il)-(1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de metilo (5260 miligramos, 10.45 milimoles), se le agregó imidazol (818 miligramos, 12.02 milimoles), HCl de imidazol (1857 miligramos, 17.77 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (Volumen: 50 mililitros). La reacción se agitó para disolver bajo argón durante 2-3 minutos. Entonces se agregó di-isopropil-fosforamidita de diterbutilo (4928 miligramos, 17.77 milimoles), por goteo durante 2-3 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se siguió por LCMS neutro y se medió TLC eluyendo con 1:1 acetato de etilo/heptano. La reacción cruda se colocó en un baño de agua, se agregó peróxido de hidrógeno 30 por ciento (5.34 mililitros,

52.3 milimoles) lentamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguidos por LCMS. La reacción cruda se colocó en un baño de hielo y se agregó el exceso de tiosulfato de sodio saturado (cuidadosamente) por goteo durante 5-10 minutos a la mezcla de reacción cruda, se agregaron 800 mililitros de acetato de etilo lavados con agua (3 veces), solución saturada de sal, se secó sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta el residuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando columna de 300 gramos, eluyendo a partir de 0-55 por ciento de acetato de etilo en heptano. El pico deseado se concentró hasta masa constante para dar 6560 miligramos del producto deseado como la base libre utilizada como tal, (86 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 696.3 (MH^+) pico, 1.25 minutos. Nota: el fragmento -112 a 584.2 es ión mayor en la LCMS como se esperaba a partir de la pérdida de los dos grupos protectores de terbutilo. ^1H RMN (CD_3OD) d: 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.40 (s, 9H).

Paso 3. (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil-diterbutil-fosfato:

Al (S)(9H-fluoren-9-il)-(2-((di-terbutoxi-fosforil)-oxi)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil)-carbamato de metilo (6450 miligramos, 9.27 milimoles), se le agregó N,N-dimetil-formamida (DMF) (Volumen: 90 mililitros), seguida por piperidina (25 mililitros, 253 milimoles), y se

agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguida por LCMS. A la mezcla de reacción cruda se le agregaron 750 mililitros de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 veces), agua (5 veces), solución saturada de sal, se secó en sulfato de sodio, y se filtró. El solvente se concentró hasta una masa constante bajo un alto vacío, para dar el producto crudo deseado que incluyó impureza de piperidina de FMOC, utilizado como tal. LCMS (m/z): 474.2 (MH^+), 0.80 minutos.

Paso 4. (S)-2-(4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil-diterbutil-fosfato:

A una solución de ácido 4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (3927 miligramos, 9.3 milimoles) en NMP (Volumen: 60 mililitros), se le agregó (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil-diterbutil-fosfato (4740 miligramos, 9.30 milimoles), DIEA (9.75 mililitros, 55.8 milimoles), y entonces HATU (5304 miligramos, 13.95 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido por LCMS. A la reacción cruda se le agregaron 850 mililitros de acetato de etilo lavado con bicarbonato saturado (2 veces), agua (3 veces), solución saturada de sal, se secó sulfato de sodio, se filtró, y se secó hasta el residuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de 330 gramos de gel de sílice, eluyendo con el 0 al 70 por ciento (EtOAc con 10 por ciento de MeOH) / heptano. El pico deseado se concentró hasta una masa constante para dar 5.75 gramos del

producto crudo. El material se volvió a purificar mediante cromatografía en columna de 330 gramos de gel de de sílice, eluyendo con el 0 al 60 por ciento (EtOAc con 10 por ciento de MeOH) / heptano, para dar 5.03 gramos del producto crudo. El material se purificó adicionalmente mediante la adición de 1,200 mililitros de acetato de etilo para disolver y 200 mililitros de heptano, se lavó con 200 mililitros de HCl 0.5 N (5 veces), agua, bicarbonato de sodio saturado, agua (3 veces), solución saturada de sal, se secó en sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta una masa constante para dar 4.70 gramos de el producto deseado, el rendimiento utilizado como tal. (61 por ciento de rendimiento durante los dos pasos). LCMS (m/z): 805.4 (MH^+), 0.99 minutos. ^1H RMN (CD_3OD) d: 7.90 (s, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 11.8, 1.2 Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 1H), 7.26 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.30-4.49 (m, 1H), 4.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.58-3.72 (m, 1H), 2.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 2.02-2.13 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 2H), 1.58-1.74 (m, 1H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.45 (d, J = 5.8 Hz, 18H).

Paso 5. Fosfato diácido de (S)-2-(4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etilo:

El (S)-2-(4-(3-amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil-diterbutil-fosfato (4600 miligramos, 5.72 milimoles) se disolvió completamente en metanol (MeOH) (volumen: 70 mililitros). Entonces

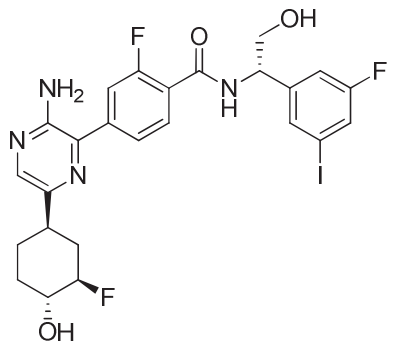
se agregó HCl 4M en dioxano (14.29 mililitros, 57.2 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, seguido por LCMS. El solvente se concentró mayoritariamente. Entonces se agregó metanol (MeOH) (volumen: 70 mililitros), y el solvente se concentró hasta el residuo, se agregó metanol (MeOH) adicional (volumen: 70 mililitros), y el residuo se concentró hasta la masa constante. El producto se disolvió en 90 mililitros de 1:1 de acetonitrilo (ACN)/agua, y se liofilizó para dar 3.99 gramos del producto deseado como sal de HCl. (94 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 692.9 (MH^+), 0.63 minutos. ^1H RMN (CD_3OD) d: 7.84-7.93 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60-7.71 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.26 (dt, J = 9.7, 1.6 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.31-4.50 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 2H), 3.64 (tdd, J = 11.7, 8.6, 5.1 Hz, 1H), 2.82-2.98 (m, 1H), 2.32 (ddt, J = 11.7, 5.8, 2.8 Hz, 1H), 2.01-2.15 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 1H), 1.75-1.89 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 1H), 1.42-1.55 (m, 1H). 31P RMN (CD_3OD) d: 0.00 (s, 1P).

Conversión de sal de HCl a sal de di-sodio: Al producto deseado anterior como la sal de HCl (24 miligramos, 0.035 milimoles), se le agregó agua (volumen: 17 mililitros) entonces se tituló con carbonato de sodio 2M hasta un pH de 10-11 y entonces se extrajo con 15 mililitros de dicloro-metano (DCM) (4 veces). La base de agua se cargó directamente en una columna de fase inversa de 12 gramos Grace Reveleris C18, se eluyó con el 0 al 20 por ciento ACN/agua durante 18 minutos una velocidad de flujo de 15 mililitros/minuto, sin reguladores. Las fracciones deseadas se liofilizaron, para dar 18 miligramos del producto deseado de fosfato diácido de (S)-2-(4-(3-

amino-6-((1S,3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etilo como la sal de di-sodio, determinado por el análisis de contra-ion. (70 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 692.9 (MH+), 0.64 minutos. ^{1}H RMN (CD_3OD) d: 7.82-7.92 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 11.4, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 6.9, 4.1 Hz, 1H), 4.25-4.49 (m, 1H), 4.02-4.20 (m, 2H), 3.57-3.73 (m, 1H), 2.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 6.1, 3.6 Hz, 1H), 1.98-2.14 (m, 1H), 1.78-1.94 (m, 2H), 1.59-1.73 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 1H).

Ejemplo 190

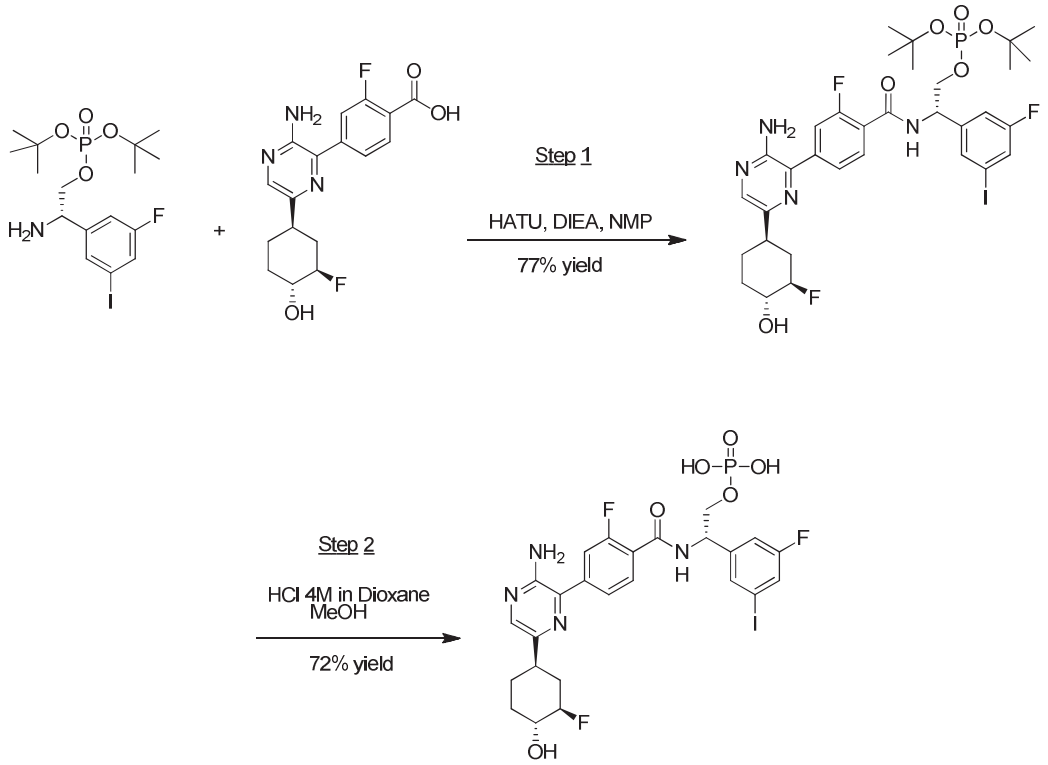
Síntesis de 4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida



A una solución de ácido 4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (18 miligramos, 0.052 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.52 mililitros), se le

agregó clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etanol (19.6 miligramos, 0.062 milimoles), HOAt (10.52 miligramos, 0.077 milimoles), EDC (19.76 miligramos, 0.103 milimoles), y DIEA (27 microlitros, 0.155 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. Después de que se le agregó agua, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua dos veces. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/heptano para proporcionar 15.8 miligramos de 4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida como una base libre (50 por ciento). LCMS (m/z): 613.1 (MH^+), 0.74 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89 - 7.69 (m, 2H), 7.66 - 7.47 (m, 3H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.14 (m, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 2H), 3.64 - 3.45 (m, 1H), 2.74 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.17 (td, J = 3.1, 6.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 1H), 1.84 -1.66 (m, 2H), 1.65 -1.47 (m, 1H), 1.47 -1.27 (m, 1H).

<u>Síntesis de fosfato diácido de (S)-2-(4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etilo</u>



Paso 1. (S)-2-(4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil-diterbutil-fosfato:

A una solución del ácido 4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (215 miligramos, 0.509 milimoles) en NMP (Volumen: 4 mililitros), se le agregó (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil-diterbutil-fosfato (260 miligramos, 0.509 milimoles), DIEA (0.534 mililitros, 3.06 milimoles), y entonces HATU (290 miligramos, 0.764 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguida por LCMS. A la reacción cruda se le agregaron 150 mililitros de acetato de etilo lavados con bicarbonato saturado (2 veces), agua (3 veces), solución

saturada de sal, se secó sulfato de sodio, se filtró, y se secó hasta el residuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de 24 gramos de gel de sílice (DCM carga) eluyendo con 0-80 por ciento (EtOAc con 10 por ciento de MeOH) / heptano. Las fracciones deseadas se concentraron hasta una masa constante para dar 315 miligramos del producto deseado como la base libre. (77 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 805.3 (MH^+), 1.01 minutos.

Paso 2. Fosfato diácido de (S)-2-(4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etilo:

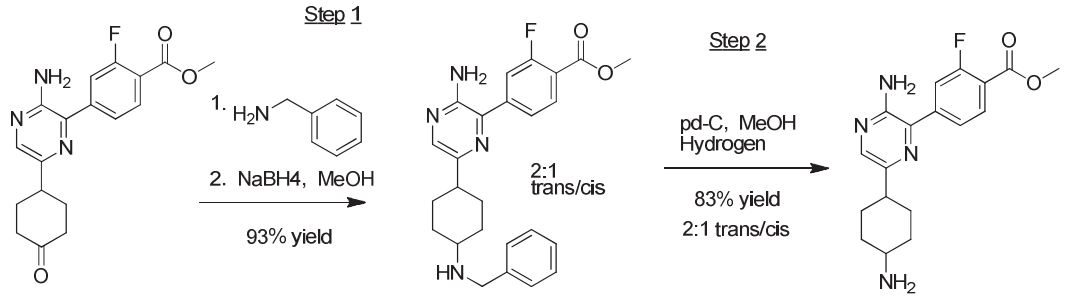
A una solución de (S)-2-(4-(3-amino-6-((1R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-fluoro-5-yodo-fenil)-etil-diterbutil-fosfato (315 miligramos, 0.392 milimoles), se le agregó HCl 4M en dioxano (5 mililitros, 20.00 milimoles), y metanol (MeOH) (Volumen: 0.5 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguida por LCMS. El solvente se concentró. El material crudo se basificó y se disolvió con solución de NaOH 3M con mínimo de metanol (MeOH) agregado. El material se purificó mediante columna de fase inversa de 12 gramos Grace Reveleris C18 eluida con el 0 al 15 por ciento ACN/agua durante 18 minutos a una velocidad de flujo de 15 mililitros/minuto, sin reguladores. Las fracciones deseadas se recolectaron, se acidificaron con HCl 1M a un pH de 1 y se extrajeron con acetato de etilo (5 veces). La capa orgánica combinada (800 mililitros) se lavó con un

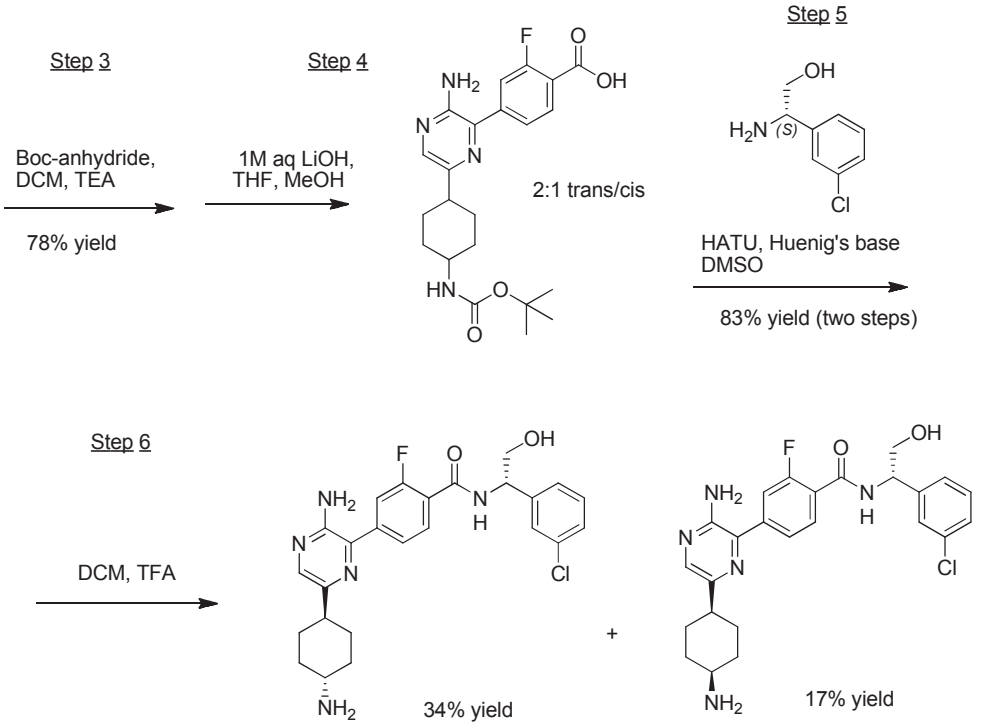
mínimo de agua (25 mililitros, 3 veces) para remover sales. El solvente se concentró, se disolvió en 1:1 de acetonitrilo (ACN)/agua, y se liofilizó para dar 207 miligramos del producto deseado como sal de HCl. (72 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 693.2 (MH^+), 0.64 minutos. ^{1}H RMN (CD_3OD) d: 7.87 (s, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 11.7, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.29-4.49 (m, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 3.64 (tdd, J = 11.6, 8.6, 4.9 Hz, 1H), 2.76-2.92 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 8.8, 5.9, 2.5 Hz, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H), 1.76-1.94 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.39-1.55 (m, 1H). 31P RMN (CD_3OD) d: 0.16 (br. s., 1P).

Ejemplos 191 y 192

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-amino-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, y 4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-amino-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 90





Paso 1. 4-(3-amino-6-(4-(bencil-amino)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

Al 4-(3-amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (300 miligramos, 0.874 milimoles), se le agregó metanol (MeOH) (4 mililitros), fenil-metanamina (112 miligramos, 1.048 milimoles), y tamices moleculares 4 Å de último secado. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces se agregó $NaBH_4$ (165 miligramos, 4.37 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido por LCMS. A la reacción se le agregó 150 mililitros de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua (2 veces), solución saturada de sal, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta el residuo para dar 352 miligramos del producto deseado en una

proporción 2:1 trans a cis, utilizado como tal (93 por ciento). LCMS (m/z): 435.3 (MH^+), 0.68 minutos y 0.72 minutos.

Paso 2. 4-(3-amino-6-(4-amino-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

Al 4-(3-amino-6-(4-(bencil-amino)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (350 miligramos, 0.806 milimoles) en un matraz de fondo redondo que se inundó con argón se le agregó Pd-C Deggussa al 10 por ciento, húmedo (171 miligramos, 0.161 milimoles). Entonces se agregó metanol (MeOH) (5 mililitros)bajo argón con jeringa, y al final un globo de hidrógeno. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno seis veces. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se purgó con argón, entonces se agregó Pd-C Deggussa al 10 por ciento, húmedo (171 miligramos, 0.161 milimoles) cuidadosamente. Entonces se agregó un globo de hidrógeno, y el matraz se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno seis veces. La reacción se agitó durante 10 horas adicionales para dar un total de 24 horas, seguidas por LCMS. La reacción se inundó con argón y se agregó 35 mililitros de dicloro-metano (DCM). La mezcla cruda se filtró a través de un tapón de Celite, y se concentró hasta una masa constante para dar 230 miligramos del producto deseado (el cual está en una proporción 2:1 trans hasta cis), utilizado como tal (83 por ciento). LCMS (m/z): 345.2 (MH^+), 0.48 minutos y 0.51 minutos.

Paso 3. 4-(3-amino-6-(4-((terbutoxi-carbonil)-amino)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

Al 4-(3-amino-6-(4-amino-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (230 miligramos, 0.668 milimoles), se le agregó dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), trietil-amina (0.233 mililitros, 1.670 milimoles), y anhídrido de Boc (0.186 mililitros, 0.801 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguida por LCMS. A la reacción se le agregaron 150 mililitros de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua dos veces, solución saturada de sal, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta una masa constante para dar 233 miligramos del producto deseado (el cual está en una proporción de 2:1 trans hasta cis), utilizado como tal (78 por ciento). LCMS (m/z): 445.2 (MH^+), 0.92 minutos para ambos.

Paso 4. Ácido 4-(3-amino-6-(4-((terbutoxi-carbonil)-amino)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

Al 4-(3-amino-6-(4-((terbutoxi-carbonil)-amino)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (230 miligramos, 0.517 milimoles), se le agregó metanol (MeOH) (2 mililitros), tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), y entonces una solución acuosa de hidróxido de litio 1M (1.552 mililitros, 1.552 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró hasta el residuo, entonces se agregó tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros), y se concentró hasta el residuo. Entonces se agregó nuevamente tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros), y se volvió a concentrar hasta el residuo de una masa constante para dar el producto deseado (el cual está en una proporción de 2:1 trans hasta

cis), utilizado como tal. Rendimiento cuantitativo asumido (0.517 milimoles). LCMS (m/z): 431.2 (MH^+), 0.78 minutos para ambos.

Paso 5. (S)-(4-(5-amino-6-(4-((1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-il)-ciclohexil)-carbamato de terbutilo

Al ácido 4-(3-amino-6-(4-((terbutoxi-carbonil)-amino)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (222 miligramos, 0.516 milimoles), se le agregaron sulfóxido de dimetilo (DMSO) (4 mililitros), base de Hünig (0.450 mililitros, 2.58 milimoles), (S)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etanol (133 miligramos, 0.774 milimoles), y entonces HATU (392 miligramos, 1.031 milimoles). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la reacción se le agregaron 50 mililitros de acetato de etilo, se lavó con agua dos veces, solución saturada de sal, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta el residuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea utilizando columna de 12 gramos (cargada de sólido) eluyendo con 10-95 por ciento de acetato de etilo en heptano. Las fracciones deseadas se concentraron hasta una masa constante para dar 252 miligramos del producto (el cual está en una proporción de 2:1 trans hasta cis), utilizado como tal (83 por ciento en dos pasos). LCMS (m/z): 584.3 (MH^+), 0.91 minutos para ambos.

Paso 6. 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-amino-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, y 4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-amino-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

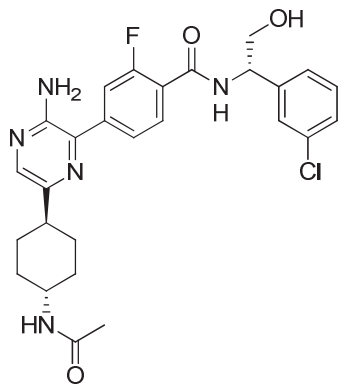
Al (S)-(4-(5-amino-6-(4-((1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-il)-ciclohexil)-carbamato de terbutilo (252 miligramos, 0.431 milimoles), se le agregó dicloro-metano (DCM) (8 mililitros), y entonces ácido trifluoro-acético (TFA) (2 mililitros, 26.0 milimoles). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se concentró, se volvió a disolver en sulfóxido de dimetilo (DMSO), se filtró, y se purificó mediante HPLC de preparación con ambos isómeros recolectados. Con el isómero mayor, se eluyó trans primero y menor, se eluyó cis en segundo. Después de la liofilización, se obtuvieron 87 miligramos de producto 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-amino-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida trans como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) en 34 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 484.2 (MH^+), 0.58 minutos; ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7.79 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 11.9, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.08 (tt, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 2.69 -2.49 (m, 1H), 2.06 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.75 -1.57 (m, 2H), 1.55 -1.31 (m, 2H).

En adición, después de la liofilización se obtuvieron 43 miligramos del producto 4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-amino-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida cis como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA), en 17 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 484.2 (MH^+), 0.61 minutos; ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0,

1.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 2H), 2.91 -2.80 (m, 1H), 1.98 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 1.90 -1.71 (m, 6H).

Ejemplo 193

Síntesis de 4-(6-((1r,4S)-4-acetamido-ciclohexil)-3-amino-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

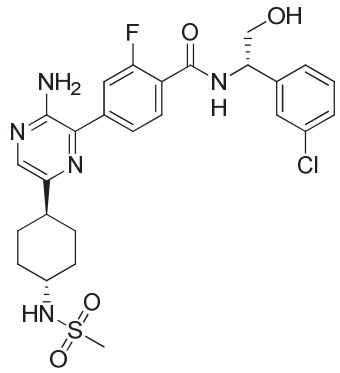


A la 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-amino-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (15 miligramos, 0.025 milimoles) se le agregaron dicloro-metano (DCM) (0.25 mililitros), tetrahidrofurano (THF) (0.75 mililitros), y trietil-amina (10.49 microlitros, 0.075 milimoles) a 0°C. Entonces se agregó anhídrido acético (2.367 microlitros, 0.025 milimoles). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. La reacción se concentró, se disolvió en 1 mililitro de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se filtró, se purificó mediante HPLC de preparación, y se liofilizó para dar 5.4 miligramos del producto deseado de la 4-(6-((1r,4S)-4-acetamido-ciclohexil)-3-amino-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (33 por

ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 526.3 (MH^+), 0.67 minutos; ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7.71-7.82 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.71-3.84 (m, 2H), 3.52-3.66 (m, 1H), 2.51-2.65 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.53-1.69 (m, 2H), 1.22-1.39 (m, 2H).

Ejemplo 194

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-(metil-sulfonamido)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

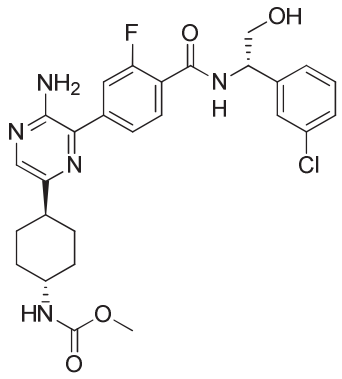


A la 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-amino-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (15 miligramos, 0.025 milimoles), se le agregó dicloro-metano (DCM) (0.25 mililitros, proporción: 1.000), tetrahidrofurano (THF) (0.250 mililitros), trietil-amina (10.49 microlitros, 0.075 milimoles), se agitó para disolver y se enfrió a 0°C, y entonces se agregó cloruro de metan-sulfonilo (1.955 microlitros, 0.025 milimoles). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, seguidos por LCMS. La reacción disuelta se concentró en 1 mililitro de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se filtró, se purificó

mediante HPLC de preparación, y se liofilizó para dar 1.6 miligramos del producto deseado de la 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-(metil-sulfonamido)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (9 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 562.2 (MH^+), 0.69 minutos. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7.70-7.82 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 1H), 5.09 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.68-3.89 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.48-2.60 (m, 1H), 2.05 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.54-1.74 (m, 2H), 1.38 (q, J = 12.9 Hz, 2H).

Ejemplo 195

Síntesis de ((1S,4r)-4-(5-amino-6-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-il)-ciclohexil)-carbamato de metilo

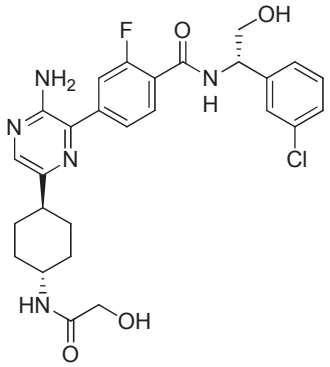


A la 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-amino-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (15 miligramos, 0.025 milimoles), se le agregaron dicloro-metano (DCM) (0.25 mililitros), tetrahidrofurano (THF) (0.250 mililitros), trietil-amina (10.49 microlitros, 0.075 milimoles), se agitó para disolver y se enfrió a 0°C,

y entonces se agregó cloro-formato de metilo (1.943 microlitros, 0.025 milimoles). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, seguidos por LCMS. La reacción disuelta se concentró en 1 mililitro de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se filtró, se purificó mediante HPLC de preparación, y se liofilizó para dar 4.5 miligramos del producto deseado del ((1S,4r)-4-(5-amino-6-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-il)-ciclohexil)-carbamato de metilo como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (27 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 542.3 (MH^+), 0.75 minutos. ^1H RMN (CD_3OD) δ: 7.73-7.81 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.69-3.84 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.31-3.36 (m, 1H), 2.48-2.62 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, 4H), 1.51-1.68 (m, 2H), 1.21-1.44 (m, 2H)

Ejemplo 196

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-(2-hidroxi-acetamido)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida



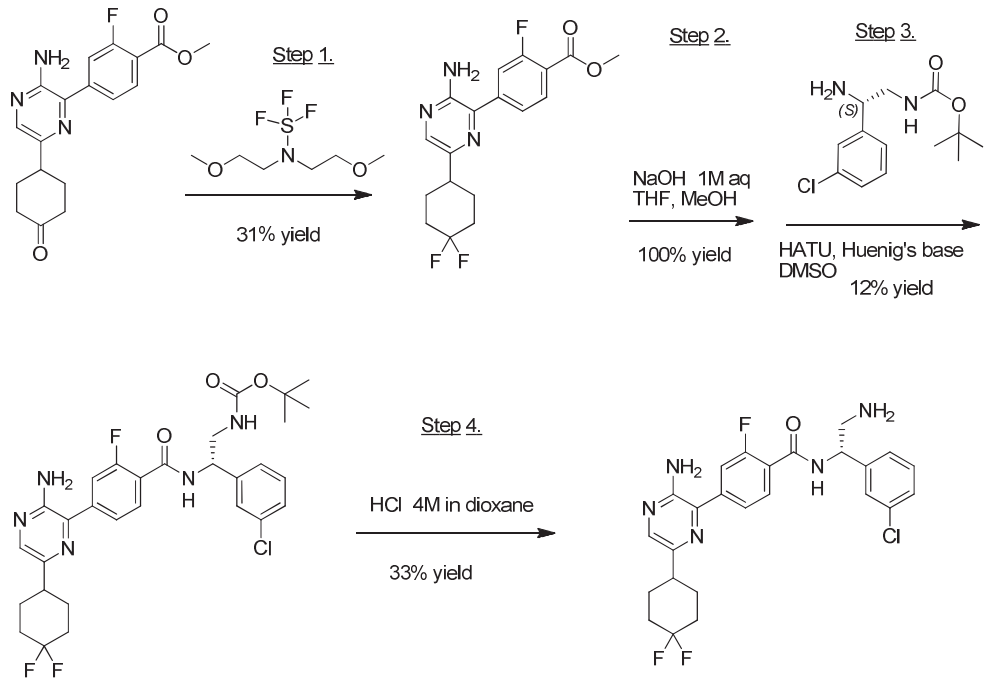
A la 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-amino-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (11 miligramos,

0.018 milimoles) se le agregaron NMP (0.4 mililitros), ácido 2-hidroxi-acético (2.80 miligramos, 0.037 milimoles), base de Hünig (0.013 mililitros, 0.074 milimoles), y entonces HATU (17.49 miligramos, 0.046 milimoles). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se disolvió en 0.75 mililitros de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se filtró, se purificó mediante HPLC de preparación, y se liofilizó para dar 3.6 miligramos del producto deseado de la 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-(2-hidroxi-acetamido)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (29 por ciento). LCMS (m/z): 542.2 (MH^+), 0.63 minutos. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ ppm 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.82 - 3.63 (m, 3H), 2.65 -2.50 (m, 1H), 2.02 -1.86 (m, 4H), 1.72 -1.56 (m, 2H), 1.48 -1.33 (m, 2H).

Ejemplo 197

Síntesis de (S)-N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(4,4-difluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida

Esquema 91



Paso 1. 4-(3-amino-6-(4,4-difluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

Al 4-(3-amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (250 miligramos, 0.728 milimoles), se le agregó dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), y la solución se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Entonces se agregó solución de Desoxo-fluoro en tolueno 50 por ciento (805 miligramos, 1.820 milimoles), a 0°C. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. Para apagar la reacción, se agregó trietil-amina (1.522 mililitros, 10.92 milimoles), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se concentró hasta el residuo y el producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (carga seca), utilizando columna de 12 gramos, eluyendo con el 5 al 75 por ciento de acetato de etilo en heptano. Las

fracciones deseadas se concentraron hasta una masa constante para dar 83 miligramos del producto deseado como un base libre, utilizado como tal (31 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 366.2 (MH^+), 0.87 minutos.

Paso 2. Ácido 4-(3-amino-6-(4,4-difluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

Al 4-(3-amino-6-(4,4-difluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (83 miligramos, 0.227 milimoles), se le agregó metanol (MeOH) (1.5 mililitros), tetrahidrofurano (THF) (1.5 mililitros), y entonces una solución acuosa NaOH 1 M (0.909 mililitros, 0.909 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se concentró hasta residuo. Se agregó tetrahidrofurano (THF) y se concentró hasta residuo nuevamente. Entonces la mezcla se disolvió en 1:1 de acetonitrilo (ACN)/agua, se acidificó con HCl 6 M y se liofilizó para dar el producto deseado como la sal de HCl utilizado como tal. Rendimiento cuantitativo asumido, (0.227 milimoles). LCMS (m/z): 352.1 (MH^+), 0.71 minutos.

Paso 3. (S)-(2-(4-(3-amino-6-(4,4-difluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo

Al ácido 4-(3-amino-6-(4,4-difluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (48 miligramos, 0.124 milimoles) se le agregaron sulfóxido de dimetilo (DMSO) (1 mililitro), base de Hünig (0.108 mililitros, 0.619 milimoles), (S)-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo (50.3 miligramos, 0.186 milimoles), y entonces HATU (94 miligramos, 0.248 milimoles). La reacción se agitó durante

1 hora a temperatura ambiente. A la reacción se le agregó 0.5 mililitros de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se filtró, se purificó mediante HPLC de preparación, y se liofilizó para dar 11 miligramos del producto deseado utilizado como tal (12 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 604.2 (MH^+), 1.05 minutos.

Paso 4. (S)-N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(4,4-difluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida

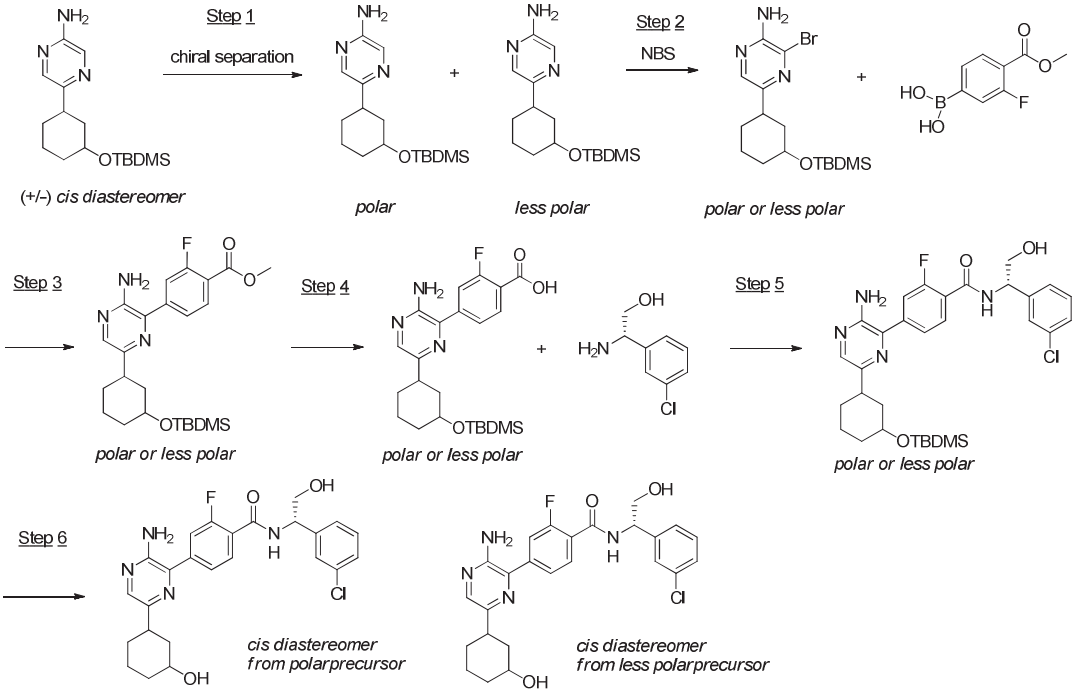
Al (S)-(2-(4-(3-amino-6-(4,4-difluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo (11 miligramos, 0.018 milimoles), se le agregó HCl 4M en dioxano (1 mililitro, 4.00 milimoles). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se removió y se concentró hasta el residuo, el cual se disolvió en 1:1 acetonitrilo/agua, se filtró, y se liofilizó hasta la sal de HCl. El residuo de sal cruda se disolvió en 1 mililitro de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se purificó mediante HPLC de preparación y se liofilizó para dar 3.8 miligramos del producto deseado de la (S)-N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(4,4-difluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (33 por ciento). LCMS (m/z): 504.2 (MH^+), 0.74 minutos; ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 12.1, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 5.39 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.72 (br. s., 1H), 2.12 -1.98 (m, 2H), 1.96 -1.73 (m, 6H).

Ejemplos 198 y 199

Síntesis de diaestereómeros enriquecidos enantioméricamente de cis-

4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 92



Paso 1. Enantiómero polar y menos polar enriquecido con cis-5-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-aminas

La 5-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-amina (500 miligramos, 1.626 milimoles), se preparó a partir del esquema 29, se resolvió mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral (columna Chiralpak 5 micras OD, 4.6 x 100 milímetros), CO_2/IPA+DEA al 0.1 por ciento=90/10, SFC=5mililitros/minuto). Para el enantiómero polar (pico 1) (230 miligramos, 0.748 milimoles, 46.0 por ciento de rendimiento), Rt = 1.58 minutos. Para el menor enantiómero polar (pico 2) (230 miligramos, 0.748 milimoles, 46.0 por ciento de rendimiento), Rt = 2.36 minutos.

Paso 2, 3, 4, 5 y 6. Diaestereómeros de cis-4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Siguiendo los pasos 2, 3, y 7 en el Esquema 75, cada cis-5-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-amina enriquecida enantioméricamente se sometió a bromación seguida por acoplamiento de Suzuki con ácido 3-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-borónico. Después de la hidrólisis, siguiendo el paso 8 en el Esquema 75, utilizando (S)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etanol y cada enantiómero, se obtuvo cada diaestereómero de cis-4-(3-amino-6-(3-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida respectivamente. Para el diaestereómero cis a partir del precursor polar, LCMS (m/z): 485.0 (MH^+), 0.70 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7.90 - 7.69 (m, 2 H) 7.64 - 7.48 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.30 - 7.09 (m, 3 H) 5.10 (t, J = 6.06 Hz, 1 H) 3.89 - 3.69 (m, 2 H) 3.66 - 3.47 (m, 1 H) 2.79 -2.60 (m, 1 H) 2.06 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 1.97 -1.68 (m, 3 H) 1.52 -1.26 (m, 3 H) 1.24 -0.99 (m, 1 H). Para el diaestereómero cis a partir de menor precursor polar, LCMS (m/z): 485.0 (MH^+), 0.70 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7.88 - 7.70 (m, 2 H) 7.65 - 7.49 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.32 - 6.98 (m, 3 H) 5.10 (s, 1 H) 3.76 (t, J = 6.06 Hz, 2 H) 3.58 (s, 1 H) 2.79-2.59 (m, 1 H) 2.06 (d, J = 12.13 Hz, 1 H) 1.97 -1.61 (m, 3 H) 1.54 -1.30 (m, 3 H) 1.25 -0.96 (m, 1 H).

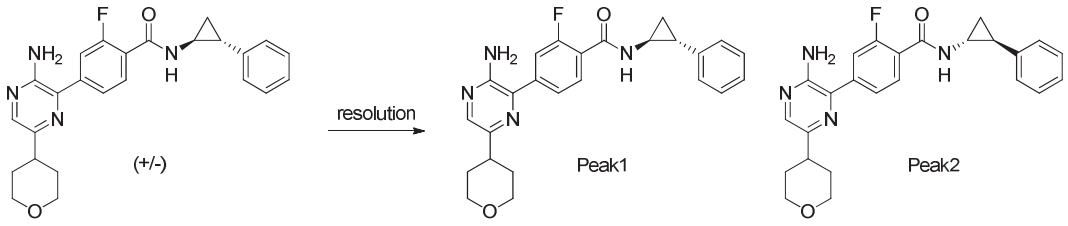
La estereoquímica absoluta sobre el anillo de ciclohexano para

ambos diaestereómeros no se ha determinado.

Ejemplos 200 y 201

Síntesis de 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida, y 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida

Esquema 93



Siguiendo el paso 2 en el Esquema 89, se obtuvo utilizando (+/-)-trans-2-fenil-ciclopropanamina, EDC (30.2 miligramos, 0.158 milimoles), HOAt (17.2 miligramos, 0.126 milimoles), y DIEA (0.033 mililitros, 0.189 milimoles), (+/-)-trans-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-fenil-ciclopropil)-benzamida (19 miligramos, 70 por ciento). LCMS (m/z): 433.2 (MH^+), 0.82 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29-8.22 (m, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.76-7.71 (m, 1 H), 7.63-7.56 (m, 1 H), 7.35-7.18 (m, 4 H), 7.04-6.94 (m, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.09 (m, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3.15 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 2.90-1.8 (m, 4 H), 1.43-1.23 (m, 3 H).

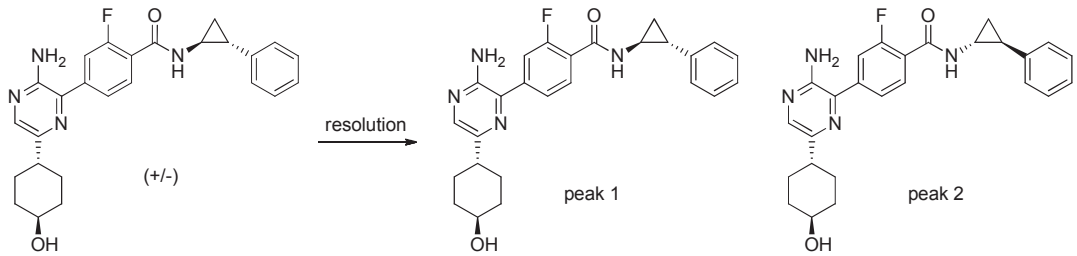
El producto racémico se resolvió mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral (columna Chiralpak 5 micras AD-H, 4.6 x 100 milímetros), heptano:EtOH = 50/50, 1 mililitros/minuto). Para

la 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida polar (27 por ciento), a temperatura ambiente = 11.0 minutos, LCMS (m/z): 433.2 (MH^+), 0.81 minutos. Para las 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida polar menor, (+/-)-trans-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-fenil-ciclopropil)-benzamida (27 por ciento), a temperatura ambiente = 15.8 minutos, LCMS (m/z): 433.2 (MH^+), 0.81 minutos. La estereoquímica absoluta se asignó basándose en los datos bioquímicos y el modelo de acoplamiento.

Ejemplos 202 y 203

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida, y 4-(3-amino-6-((1r,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida

Esquema 94



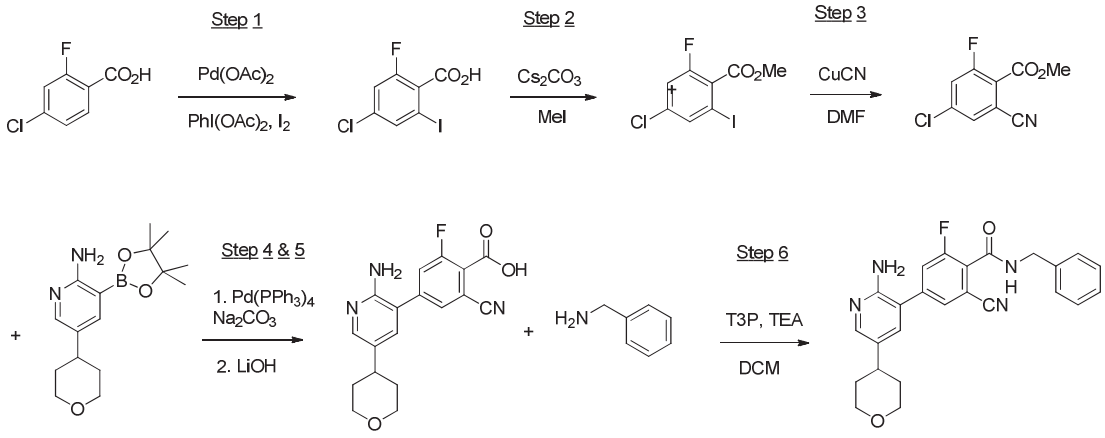
Siguiendo el paso 2 en el Esquema 89, utilizando (+/-)-trans-2-fenil-ciclopropanamina (48.6 miligramos, 0.37 milimoles), EDC (127 miligramos, 0.66 milimoles), HOAt (67.8 miligramos, 0.498 milimoles), y DIEA (0.174 mililitros, 0.996 milimoles), se obtuvo (+/-)-trans-4-(3-

amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-fenil-ciclopropil)-benzamida (40 miligramos, 97 por ciento), la cual se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral (columna Chiralpak 5 micras OJ, 4.6 x 100 milímetros), CO_2/IPA+DEA al 0.1 por ciento=60/40, SFC=5mililitros/minuto). El diaesterómero polar fue la 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida (Rt = 1.38 minutos). LCMS (m/z): 447.3 (MH^+), 0.76 minutos; ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.72 - 7.53 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 3H), 3.68 -3.53 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.74 -2.56 (m, 1H), 2.27 -2.13 (m, 1H), 2.12 -1.88 (m, 4H), 1.77 -1.57 (m, 2H), 1.52 - 1.29 (m, 4H). El diaestereómero polar menor fue la 4-(3-amino-6-((1r,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida (Rt = 1.82 minutos). LCMS (m/z): 447.3 (MH^+), 0.75 minutos; ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.72 - 7.53 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 3H), 3.68 - 3.53 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.74 -2.56 (m, 1H), 2.27 -2.13 (m, 1H), 2.12 -1.88 (m, 4H), 1.77 -1.57 (m, 2H), 1.52 -1.29 (m, 4H). La estereoquímica absoluta se asignó basándose en datos bioquímicos y el modelo de acoplamiento.

Ejemplo 204

Síntesis de 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-bencil-2-ciano-6-fluoro-benzamida

Esquema 95



Paso 1. Ácido 4-cloro-2-fluoro-6-yodo-benzoico

A un matraz de 250 mililitros se le agregaron ácido 4-cloro-2-fluoro-benzoico (4 gramos, 22.92 milimoles), $Pd(OAc)_2$ (0.257 gramos, 1.146 milimoles), diacetato de yodo-benceno (8.12 gramos, 25.2 milimoles), yodo (6.40 gramos, 25.2 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (60 mililitros). La solución se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno, a 100°C durante 20 horas. La LCMS mostró aproximadamente la mitad del ácido 4-cloro-2-fluoro-benzoico, se convirtió al producto (tiempo de retención de LCMS 0.98 minutos, no pico MH^+). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución se diluyó con EtOAc, y se lavó tres veces con HCl 1N. Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron una vez con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un aceite oscuro color café (16.4 gramos, 42 por ciento puro), el cual se llevó hasta el siguiente paso sin purificación.

Paso 2 4-cloro-2-fluoro-6-yodo-benzoato de metilo

El ácido 4-cloro-2-fluoro-6-yodo-benzoico (16.4 gramos, 22.93 milimoles, junto con el ácido 4-cloro-2-fluoro-benzoico) se disolvió en

N,N-dimetil-formamida (DMF) (30 mililitros). Se agregó Cs_2CO_3 (8.96 gramos, 27.5 milimoles), seguido por MeI (1.577 mililitros, 25.2 milimoles). Después de 90 minutos a temperatura ambiente. La LCMS mostró que la reacción se completó (tiempo de retención 1.06 minutos, no pico MH^+). Se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de a pieza de papel filtro. El filtrado se lavó tres veces con agua. Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron una vez con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (heptano:EtOAc, 1:0 a 9:1), para dar una mezcla de 4-cloro-2-fluoro-6-yodo-benzoato de metilo y 4-cloro-2-fluoro-benzoato de metilo en una proporción de aproximadamente 1:1 (1.99 gramos).

Paso 3. 4-cloro-2-ciano-6-fluoro-benzoato de metilo

El 4-cloro-2-fluoro-6-yodo-benzoato de metilo (1.99 gramos, 10.6 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (12 mililitros). Se agregó CuCN (2.84 gramos, 31.7 milimoles), y la suspensión se calentó bajo microondas a 110°C durante 18 minutos. Se agregó EtOAc y la suspensión se filtró a través de una pieza de papel filtro. El filtrado se lavó tres veces con agua. Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron una vez con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (heptano:EtOAc, 1:0 a 9:1), para dar el producto como un sólido incoloro (505 miligramos). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.00 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ

ppm 161.78 (d, J = 58 Hz), 159.44, 139.16 (d, J = 11 Hz), 129.96, 121.99, 121.74, 115.48, 114.72, 53.04.

Paso 4. 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-ciano-6-fluoro-benzoato de metilo

A un frasco de microondas de 2 mililitros se le agregaron 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina (638 miligramos, 1.049 milimoles), 4-cloro-2-ciano-6-fluoro-benzoato de metilo (140 miligramos, 0.655 milimoles), $Pd_2(dba)_3$ (30.0 miligramos, 0.033 milimoles), XPhos (31.2 miligramos, 0.066 milimoles), $NaHCO_3$ (275 miligramos, 3.28 milimoles), DME (3 mililitros), y H_2O (1.5 mililitros). La solución se calentó bajo microondas a 100°C durante 15 minutos. Se agregaron agua y EtOAc y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (heptano:EtOAc, 1:0 a 1:4), para dar el producto como una espuma amarilla (85 miligramos). LCMS (m/z) 356.1 (MH^+), 0.58 minutos.

Paso 5. Ácido 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-ciano-6-fluoro-benzoico

Al 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-ciano-6-fluoro-benzoato de metilo (85 miligramos, 0.239 milimoles), y monohidrato de hidróxido de litio (11.04 miligramos, 0.263 milimoles) se le agregaron tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), y H_2O (1.000 mililitros). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Todos los solventes se evaporaron, para dar el producto crudo

de la sal de litio como un sólido amarillo (92 miligramos), la cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z) 342.0 (MH^+), 0.42 minutos,

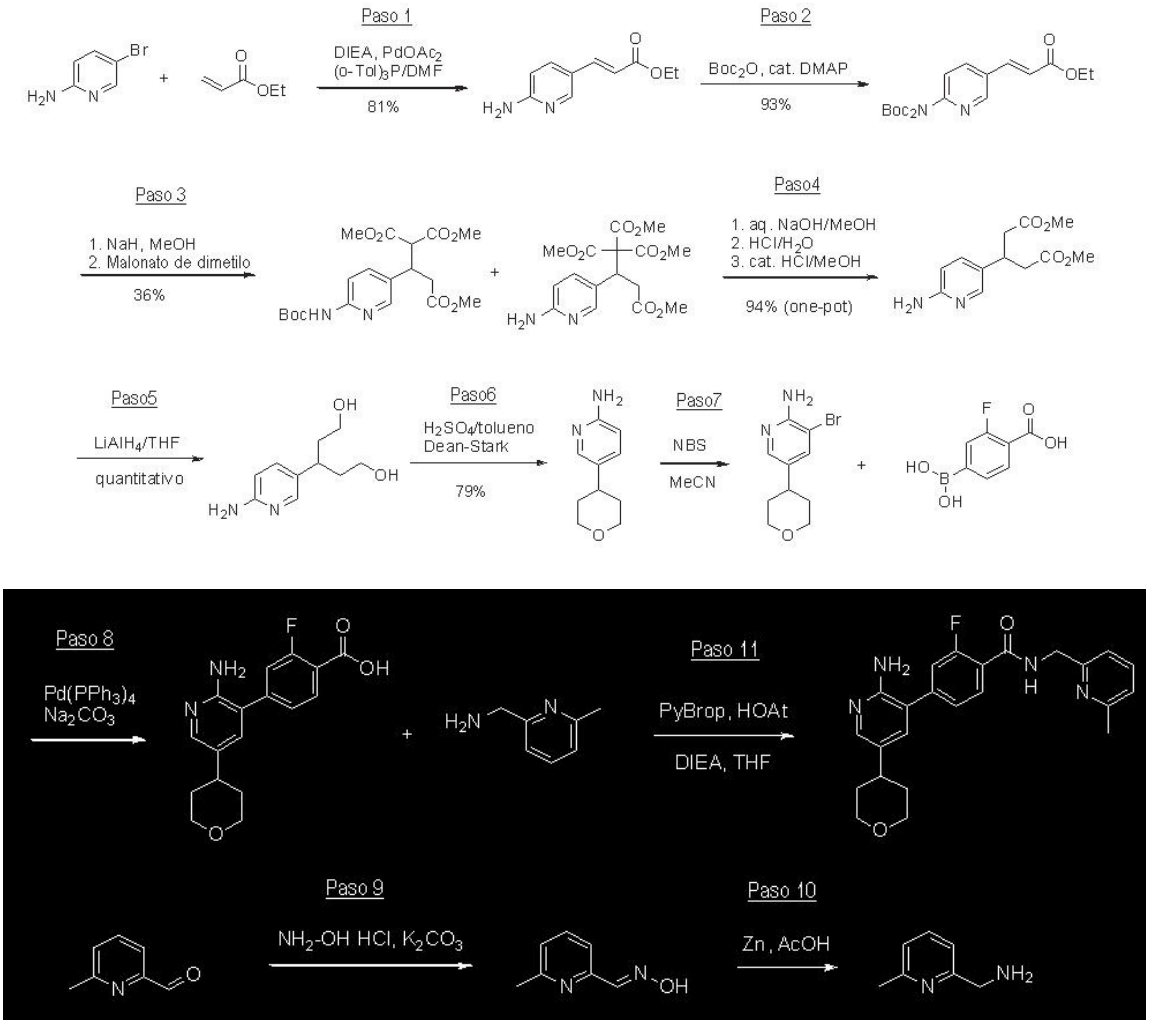
Paso 6. 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-bencil-2-ciano-6-fluoro-benzamida

Al ácido 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-ciano-6-fluoro-benzoico se le agregó dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), seguido por bencil-amina (0.017 mililitros, 0.153 milimoles), trietil-amina (0.053 mililitros, 0.383 milimoles), y T_3P (al 50 por ciento en EtOAc, 0.084 mililitros, 0.141 milimoles). Después de 1 hora, se agregaron más bencil-amina (0.017 mililitros, 0.153 milimoles), y T_3P (al 50 por ciento en EtOAc, 0.084 mililitros, 0.141 milimoles) y en 2 horas la reacción se completó. Se agregó solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (heptano:EtOAc, 1:0 a 0:1), para dar el producto como un sólido incoloro (17 miligramos). LCMS (m/z) 431.1 (MH^+), 0.65 minutos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)) δ ppm 8.03 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H, J 12 Hz), 7.43-7.30 (m, 4 H) 7.26 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H) 6.57 (br s, 1 H), 4.74 (d, J 5.53 Hz, 2 H), 4.10 -4.06 (m, 2 H), 3.55 -3.46 (m, 2 H), 2.77 -2.67 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 4 H).

Ejemplo 205

Síntesis de 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridín-3-il)-2-fluoro-N-((6-metilpiridín-2-il)metil)benzamida

Esquema de Reacción 96



Paso 1. 3-(6-aminopiridín-3-il)acrilato de (E)-etilo

En un matraz balón de tres bocas se agregaron 5-bromopiridín-2-amina (10.0 g, 57.8 mmol), acrilato de etilo (8.14 mL, 75 mmol) y

DIEA (25.2 mL, 144 mmol) en DMF (40 mL). La mezcla se purgó con argón, seguido por la adición de $Pd(OAc)_2$ (0.649 g, 2,89 mmol) y $(o\text{-}Tol)_3P$ (3.87 g, 12.72 mmol), y finalmente se purgó bien con argón. La mezcla se selló, y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y los precipitados fueron removidos por filtración a través de una capa delgada de Celita. El filtrado se concentró tanto como fuera posible en un rotavapor, y el residuo se sometió a extracción por partición en EtOAc/agua (150 mL/100 mL). La fase de EtOAc se lavó con agua (2 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. Se obtuvo un sólido de color marrón como producto crudo. El producto crudo se trituró con EtOAc (40 mL) y el sólido de color amarillo se colectó por filtración. La pasta filtrada se enjuagó con una pequeña cantidad de EtOAc y se secó al vacío como primera cosecha del producto (5.0 g). Las aguas madres de la trituración se depuraron con una solución acuosa de HCl 1N diluido (30 mL) y agua (70 mL). La fase acuosa se transfirió a un embudo de separación limpio, se alcalinizó con 20 mL de solución saturada de Na_2CO_3, y se sometió a extracción con EtOAc (60 mL). La fase de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y proporcionó la segunda porción del producto (4.0 g). Las dos cosechas del producto se combinaron para producir 81% de rendimiento. CLEM (m/z) 193.2 (MH^+), 0.39 min.

Paso 2. 3-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)piridín-3-il)acrilato de (E)-etilo

A una solución de 3-(6-aminopiridín-3-il)acrilato de (E)-etilo (6.6

g, 34.3 mmol) y DMAP (0.21 g, 1.7 mmol) en THF(150 mL) se le agregó bicarbonato de di-terbutilo (15.7 g, 71.9 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se obtuvo un sólido de color marrón como 3-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)piridín-3-il)acrilato de (E)-etilo crudo (12.5 g, 93%). CLEM (m/z) 237.4 (MH^+) 0.98 min.

Paso 3. 2-(6-(tert-butoxicarbonilamino)piridín-3-il)propan-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo y 2-(6-aminopiridín-3-il)propan-1,1,1,3-tetracarboxilato de tetrametilo

A un matraz se le agregó MeOH anhidro (50 mL), y el contenido se enfrió hasta 0°C. Al matraz se le agregó hidruro de sodio (3.18 g, al 60% en dispersión en aceite mineral, 80 mmol) con control sobre la evolución de gases. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que cesara el desprendimiento de gases. A esta solución de NaOMe/MeOH recién preparada, se le agregó malonato de dimetilo (10.52 g, 80 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se tornó lechosa. La lechada se diluyó con 25 mL de MeOH anhidro, y se decantó a un matraz con hidruro de sodio (12.5 g, 31.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. y después se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se sometió a extracción por partición en EtOAc/H_2O (100 mL/100 mL). La fase de EtOAc se lavó con NaOH 1N (3 x 30 mL), con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. Se obtuvo un aceite de

color café claro como producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida eluyendo con un gradiente de EtOAc/CH_2Cl_2. Se aislaron dos picos principales y se colectaron como 2-(6-(tert-butoxicarbonilamino)piridín-3-il)propan-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (2.65 g, 20.3% de rendimiento) y 2-(6-aminopiridín-3-il)propan-1,1,1,3-tetracarboxilato de tetrametilo (1.89 g, 16% de rendimiento). Los dos productos fueron caracterizados y se confirmaron por CLEM y ^{1}H-RMN. Para el 2-(6-(tert-butoxicarbonilamino)piridín-3-il)propan-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo: CLEM (m/z) 411.5 (MH^+), 0.64 min; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 3.90 (td, J = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 1.53 (s, 9H). Para el 2-(6-aminopiridín-3-il)propan-1,1,1,3-tetracarboxilato de tetrametilo: CLEM (m/z) 369.5 (MH^+) 0.47 min; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 3.92 (td, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H).

Paso 4. 3-(6-aminopiridín-3-il)pentanodioato de dimetilo

A una mezcla de 2-(6-(tert-butoxicarbonilamino)piridín-3-il)propan-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (2.5 g, 6.1 mmol) y 2-(6-aminopiridín-3-il)propan-1,1,1,3-tetracarboxilato de tetrametilo (1.8 g, 4.9 mmol) en MeOH (30 mL) se le agregó una solución acuosa de NaOH (2.44 g NaOH en 5 mL de agua, 60.9 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo en un baño de aceite durante 1 hora.

La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida en un rotavapor. Al residuo concentrado se le añadieron agua (15 mL) y HCl con. (3 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida en un rotavapor, y se obtuvo un sólido. El residuo sólido obtenido se trituró con metanol (100 mL) y los precipitados fueron removidos por filtración, y se obtuvo un filtrado de color claro. Al filtrado se le agregó HCl con. (200 µL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo en un baño de aceite externo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se sometió a extracción por partición en EtOAc/$NaHCO_3$ sat. (50 mL/50 mL). La fase acuosa se sometió a extracción con EtOAc (50 mL). Los extractos de EtOAc se combinaron, el combinado se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. Se obtuvo un sólido de color blanco como el producto 3-(6-aminopiridín-3-il)pentanodioato de dimetilo deseado (2.6 g, 10.31 mmol, 93.9% de rendimiento). CLEM (m/z) 253.2 (MH^+) 0.38 min; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.37 (br. s., 2H), 3.61 (s, 6H), 3.55 (quin, J = 7.5 Hz, 1H), 2.80 -2.66 (m, 2H), 2.65- 2.51 (m, 2H).

Paso 5. 3-(6-aminopiridín-3-il)pentano-1,5-diol

A una lechada de hidruro de litio y aluminio (III)/THF (0.94 g en 60 mL THF, 25 mmol) a 0°C se le añadió una solución de 3-(6-aminopiridín-3-il)pentanodioato de dimetilo/THF (2.5 g, 9.9 mmol en 30 mL de THF) en un peryodo de ~10 minutos. La lechada se agitó a

0 °C durante 40 min, y después a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y la reacción se detuvo mediante la adición secuencial de agua (0.96 mL) con control sobre la evolución de gases, y después una solución acuosa de NaOH al 15% (0.96 mL), y agua (2.9 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los precipitados fueron removidos por filtración. El filtrado se concentró, y se obtuvo un sólido de color amarillo claro (1.97 g, rendimiento cuantitativo) en forma de 3-(6-aminopiridín-3-il)pentano-1,5-diol. CLEM (m/z) 197.2 (MH^+) 0.22 min.

Paso 6. 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridín-2-amina

A una mezcla de 3-(6-aminopiridín-3-il)pentano-1,5-diol/tolueno (1.96 g, 10 mmol en 40 mL) se le añadieron 1 mL de agua para ayudar a la disolución, y después H_2SO_4 conc. (al 98%, 1.6 mL, 30 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark para remover el agua de la mezcla de reacción durante 1 h 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se diluyó con agua helada (15 mL), se neutralizó con Na_2CO_3 sólido (4 g), y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos de EtOAc se combinaron, el combinado se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. Se obtuvo un sólido de color amarillo claro como 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridín-2-amina cruda. CLEM (m/z) 179.2 (MH^+) 0.33 min; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.34 (br. s., 2H),

4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.51 (td, J = 11.2, 3.3 Hz, 2H), 2.73 -2.56 (m, 1H), 1.75 -1.69 (m, 4H).

Paso 7. 3-bromo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridín-2-amina

A una solución de 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridín-2-amina/acetonitrilo (1.4 g, 7.85 mmol/30 mL) a 0-5°C se le añadió por porciones NBS (1.4 g, 7.85 mmol) controlando la temperatura interna a un valor menor de 5°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con una solución acuosa diluida de $NaOH/H_2O$ (1 g/30 mL). La suspensión sólida se colectó por filtración. La pasta filtrada se lavó con agua helada (~10 mL), y los filtrados se combinaron, y el combinado se sometió a extracción con EtOAc (20 mL). El extracto de EtOAc se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. Un sólido de color amarillo claro se combinó con la pasta filtrada, y se secó al alto vacío para obtener 3-bromo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridín-2-amina cruda. CLEM (m/z) 257.1/259.1 (MH^+) 0.39 min. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.12 -4.02 (m, 2H), 3.54 -3.44 (m, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 1.78 -1.68 (m, 4H).

Paso 8. Ácido 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico

A un frasco de microondas se le agregaron 3-bromo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridín-2-amina (500 mg, 1.95 mmol), Ácido 4-borono-2-fluorobenzoico (1.07 g, 5.83 mmol), una solución acuosa de

Na_2CO_3 (2 M, 4.86 mL) y DME (10 mL). La mezcla se purgó con argón, seguido por la adición de $Pd(PPh_3)_4$ (225 mg, 0.194 mmol). La mezcla se purgó con argón, se selló y se calentó en un reactor de microondas en un baño de aceite a 25 °C durante 20 min, y después en un baño de aceite a 30°C durante otros 40 minutos. La fase de DME de la mezcla de reacción se colectó, y los sólidos precipitados se trituraron con metanol (2 x 10 mL). Los sobrenadantes metanólicos se combinaron con La fase DME, y se concentraron. El residuo obtenido se agitó con Et_2O (2 x 60 mL), y los sobrenadantes en Et_2O se desecharon. El residuo sólido se sometió a extracción por partición en EtOAc (20 mL) y HCl acuoso (1N, 20 mL). La fase de EtOAc se depuró con HCl 1N (2 x 5 mL), y las fases acuosas se combinaron. La fase acuosa se concentró a presión reducida, y el sólido de color amarillo claro obtenido se trituró con metanol (8 mL). El sobrenadante se aisló por filtración y se concentró. Se obtuvo ácido 4-(2-Amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridín-3-il)-2-fluoro-benzoico (0.844 g, 2.67 mmol, 137% de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo claro. CLEM (m/z) 317.2 (MH^+) 0.46 minutos.

Paso 9. (E)-6-metilpicolinaldehído oxima

A una solución de 6-metilpicolinaldehído en etanol (642 mg, 5.3 mmol/2.1 mL) se le agregó clorhidrato de hidroxiamina (368 mg, 5.3 mmol) y una solución acuosa de K_2CO_3 (0.88 g/4.2 mL). La solución resultante posteriormente se calentó a reflujo en un baño de aceite externo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta

0°C, y se agitó durante 30 minutos. La suspensión sólida de color blanco se colectó por filtración, y la pasta filtrada se lavó con un poco de agua helada. La pasta filtrada se secó al aire, y se secó adicionalmente al alto vacío para obtener la primera cosecha de producto (0.565 g). Los filtrados se combinaron, y el combinado se concentró a sequedad. El residuo se redisolvió en agua (2 mL) se enfrió a 0°C y se agitó durante 20 minutos. El producto sólido se colectó por filtración como segunda cosecha de producto (70 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. Las dos cosechas del producto se combinaron para obtener (E)-6-metilpicolinaldehído oxima (88%). CLEM (m/z) 136.9 (MH^+) 0.21 min.

Paso 10. (6-metilpiridín-2-il)metanamina

A una solución de (E)-6-metilpicolinaldehído oxima (0.635 g, 4.66 mmol)/ácido acético (267 µL, 4.66 mmol)/etanol (10 mL) se le añadió por porciones polvo de zinc (5.19 g, 79 mmol) en un peryodo de 30 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos más. La CLEM de una alícuota de la reacción indicó que la reacción estaba completa. El precipitado de zinc en la mezcla de reacción fue removido por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se alcalinizó hasta pH > 12 con un exceso de solución de KOH saturada (~7 mL), y se agitó con Et_2O (30 mL). La fase de Et_2O se colectó, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. El residuo se redisolvió en EtOAc(15 mL), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. Se obtuvo (6-metilpiridín-2-il)metanamina en forma de un aceite incoloro (385 mg, 3.15 mmol, 67.6%). CLEM (m/z) 123.2 (MH^+) 0.15 min.

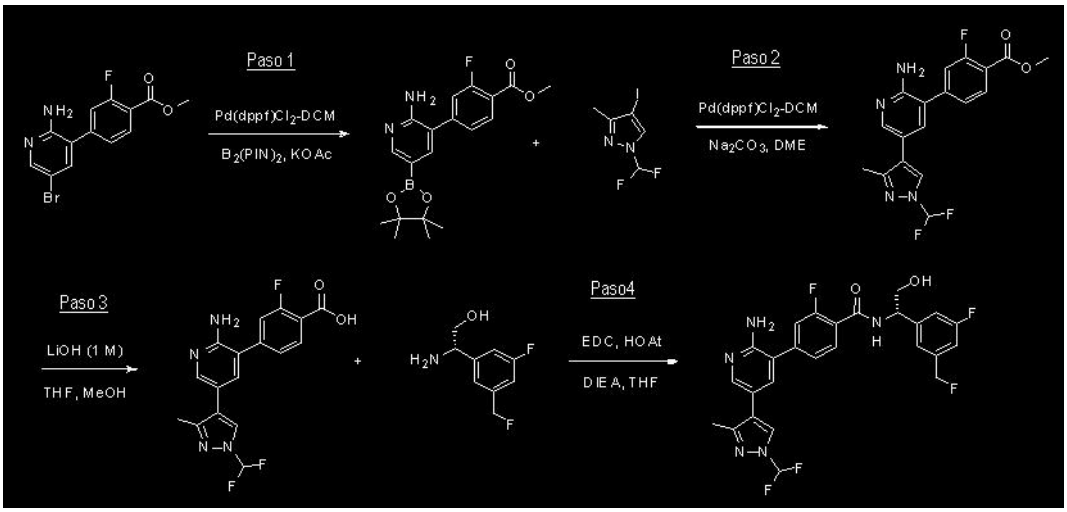
Paso 11. 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridín-3-il)-2-fluoro-N-((6-metilpiridín-2-il)metil)benzamida

A un vial se le agregaron ácido 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico (20 mg, 0.063 mmol), (6-metilpiridín-2-il)metanamina (11.6 mg, 0.095 mmol), DIEA (28 µL, 0.158 mmol), PyBOP (65.8, 0.126 mmol) y DMF (0.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción posteriormente se purificó por CLAR preparativa, y las fracciones que contenían producto se combinaron, el combinado se congeló y liofilizó, para obtener 4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridín-3-il)-2-fluoro-N-((6-metilpiridín-2-il)metil)benzamida en forma de un polvo de color blanco. CLEM (m/z) 421.3 (MH^+) 0.41 min. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.95 -7.83 (m, 3H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 3.40 (td, J = 11.2, 2.7 Hz, 3H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.51 (br. s., 3H), 1.82 - 1.58 (m, 4H).

Ejemplo 206

Síntesis de (S)-4-(2-amino-5-(1-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(fluorometil)fenil)-2-hidroxietil)benzamida

Esquema de Reacción 97



Paso 1. 4-(2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo:

Una mezcla de 4-(2-amino-5-bromopiridín-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo (2 g, 6.15 mmol), $B_2(PIN)_2$ (3.12 g, 12.30 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (0.225 g, 0.308 mmol), KOAc (1.811 g, 18.45 mmol) y dioxano (30.8 mL) se calentó en un baño de aceite durante una noche a 100°C. La mezcla de reacción se sometió a extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Al producto crudo, se le agregó éter. El material insoluble se separó por filtración para obtener 4-(2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo en forma de un sólido de color marrón (79%). CLEM (m/z): 291.2 (MH^+), 0.44 min (para el ácido borónico).

Paso 2. 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla de 4-(2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo crudo (712

mg, 1.912 mmol), 1-(difluorometil)-4-yodo-3-metil-1H-pirazol (740 mg, 2.87 mmol), $PdCl_2$(dppf) (70.0 mg, 0.096 mmol), DME (7.899 mL), y Na_2CO_3 2M (3.95 mL) se calentó a 100°C durante una noche. Después de agregar Na_2SO_4 seguido por una dilución con EtOAc, la mezcla de reacción se filtró los materiales volátiles resultantes se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida eluyendo con 0-100% de EtOAc en DCM. CLEM (m/z): 491.1 (MH^+), 0.64 min.

Paso 3. Ácido 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico

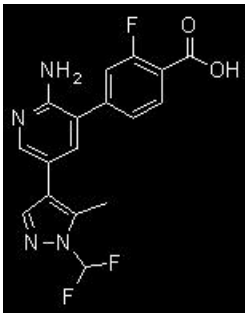
A una solución de 4-(2-amino-5-(1-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo (352 mg, 0.935 mmol) en THF (6236 µL) y MeOH (3118 µL) se le agregó LiOH (solución 1M) (1684 µL, 1.684 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó HCl 1N hasta pH 5. La mezcla de reacción se sometió a extracción con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío, para obtener ácido 4-(2-amino-5-(1-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico crudo (88%). CLEM (m/z): 363.3 (MH^+), 0.51 min.

Paso 4. (S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-N-(1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-2-fluorobenzamida

A una solución de ácido 4-(2-amino-5-(1-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico (25 mg, 0.069 mmol) en DMF se le añadieron (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-(fluorometil)fenil)etanol

(15.50 mg, 0.083 mmol), EDC, HOAt y DIEA. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. Después de agregar agua, la mezcla de reacción se trabajó con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por CLAR preparativa de fase reversa. Las fracciones puras se liofilizaron para obtener (S)-4-(2-amino-5-(1-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(fluorometil)fenil)-2-hidroxietil)benzamida en forma de sal TFA (50%). CLEM (m/z): 532.2 (MH^+), 0.65 min; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 44 Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

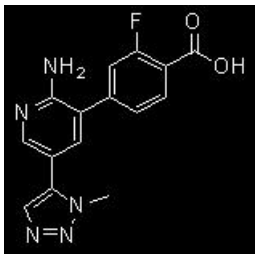
Síntesis de ácido 4-(2-amino-5-(1-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico



Siguiendo los pasos 2 y 3 del Esquema de Reacción 97, utilizando 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, se obtuvo ácido 4-(2-amino-5-(1-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico. CLEM (m/z): 363.1 (MH^+), 0.53 min.

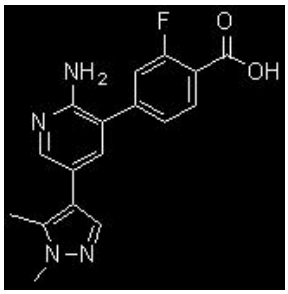
Síntesis del ácido 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridín-3-

il)-2-fluorobenzoico



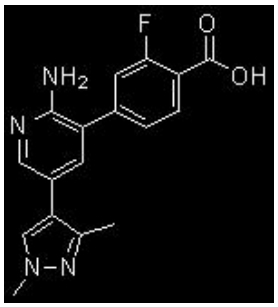
Siguiendo los pasos 2 y 3 del Esquema de Reacción 97, utilizando 5-yodo-1-metil-1H-1,2,3-triazol, se obtuvo ácido 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico. CLEM (m/z): 314.3 (MH^+), 0.38 min.

Síntesis del ácido 4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico



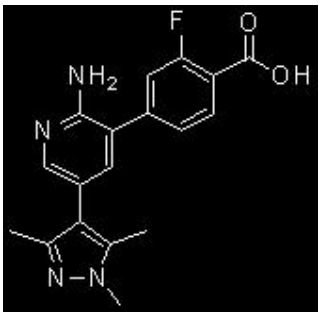
Siguiendo los pasos 1 y 2 del Esquema de Reacción 97, utilizando 4-(2-amino-5-bromopiridín-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo y 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, se obtuvo ácido 4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico. CLEM (m/z): 327.1 (MH^+), 0.45 min.

Síntesis del ácido 4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico



Siguiendo los pasos 2 y 3 del Esquema de Reacción 97, utilizando 4-(2-amino-5-bromopiridín-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo y 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, se obtuvo el ácido 4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico. CLEM (m/z): 327.2 (MH^+), 0.47 min.

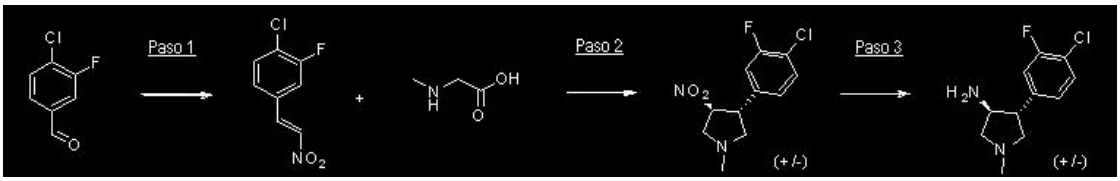
Síntesis del ácido 4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico



Siguiendo los pasos 2 y 3 del Esquema de Reacción 97, utilizando 4-(2-amino-5-bromopiridín-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo y 4-bromo-1-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol, se obtuvo el ácido 4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico. CLEM (m/z): 341.2 (MH^+), 0.47 min.

Síntesis de (3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina

Esquema de Reacción 97b



Paso 1. (E)-1-cloro-2-fluoro-4-(2-nitrovinil)benceno

A una solución de 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (8 g, 50.5 mmol) y acetato de amonio (9.72 g, 126 mmol) en ácido acético (168 mL) se le agregó nitrometano (8.16 mL, 151 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h y se enfrió. Se agregó agua (100 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó al vacío. El sólido se purificó por cromatografía rápida (0-20% de EtOAc/heptano), para obtener 4.2 g de producto limpio con un rendimiento del 41%. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92 (d, *J*=13.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=2.0, 9.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H).

Paso 2. (+/-)-(3R,4S)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-4-nitropirrolidina

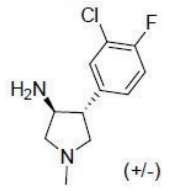
Se mezclaron (E)-1-cloro-2-fluoro-4-(2-nitrovinil)benceno (4.2 g, 20.84 mmol), ácido 2-(metilamino) acético (4.64 g, 52.1 mmol), paraformaldehído (3.75 g, 125 mmol) en tolueno anhidro (104 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo utilizando Dean-Stark durante una noche. La mezcla de reacción se sometió a extracción por partición en EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía rápida, para obtener (+/-)-

(3R,4S)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-4-nitropirrolidina con un rendimiento del 45%. CLEM (m/z): 259.2 (MH^+), 0.52 min; ^{1}H-RMN NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=2.0, 10.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 3.98 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J*=4.1, 10.8 Hz, 1H), 3.23 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J*=7.8, 10.6 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J*=7.0, 9.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

Paso 3. (+/-)-(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina

Se agregó polvo de cinc (5.76 g, 88 mmol) a una mezcla de (+/-)-(3R,4S)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-4-nitropirrolidina (2.28 g, 8.81 mmol) en MeOH (29.4 mL) y ácido acético (30 mL, 524 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se filtró. El solvente fue removido al vacío. El residuo se neutralizó pH 9, después se sometió a extracción con IPA/$CHCl_3$ (3:7). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/Metanol/NH_3, 90:9:1), para obtener (+/-)-(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina, con un rendimiento del 40%. LCMS (m/z): 229.2 (MH^+), 0.25 min.

Síntesis de (+/-)-(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina



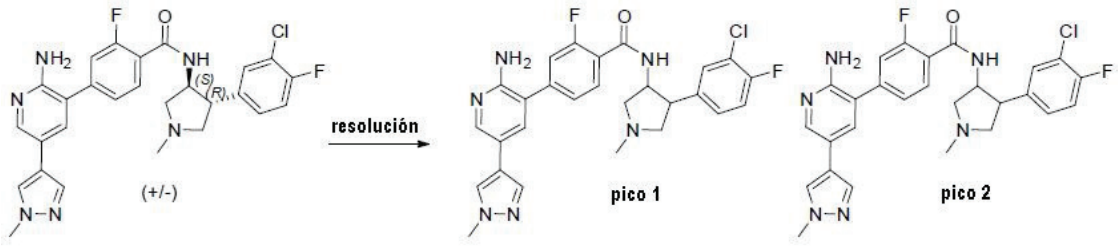
Siguiendo el Esquema de Reacción 97b, utilizando 3-cloro-4-fluorobenzaldehído (3.92 g, 24.72 mmol), se obtuvo (+/-)-(3S,4R)-4-(3-

cloro-4-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina. LCMS (m/z): 229.0 (MH^+), 0.32 min.

Ejemplos 207 y 208

Síntesis de trans-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-((3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-fluorobenzamida y trans-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-((3R,4S)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-fluorobenzamida

Esquema de Reacción 98



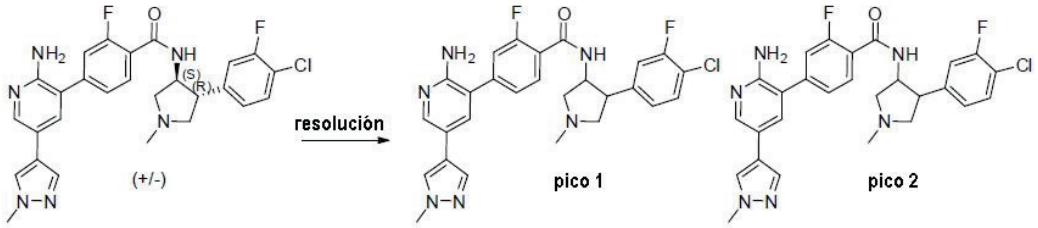
Siguiendo el Paso 2 del Esquema de Reacción 89, utilizando (+/-)-(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina, se obtuvo 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-((3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-fluorobenzamida con un rendimiento del 70%. LCMS (m/z): 523.3 (MH^+), 0.56 min. La mezcla racémica cruda se resolvió por SFC quiral (columna ChiralPak 5mic OD, 4.6 x 100 (mm), IPA + DEA 0.1% = 30%, 5mL/min). Para el diastereoisómero polar (Rt = 2.37 min), LCMS (m/z): 523.2 (MH^+), 0.57 min; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)□□ ppm 8.19 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.63 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=2.3, 7.0 Hz, 1H), 7.46-7.29 (m, 3H), 7.26-7.13 (m, 1H), 4.66 (d,

J=6.3 Hz, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.21 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.82 (dd, J=5.7, 10.0 Hz, 1H), 2.70 (t, J=9.2 Hz, 1H), 2.54-2.41 (m, 3H), 1.27 (d, J=17.6 Hz, 1H). Para el diastereoisómero menos polar (Rt = 3.96 min), LCMS (m/z): 523.2 (MH^+), 0.58 min; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □ ppm 8.19 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.63 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=2.3, 7.0 Hz, 1H), 7.46-7.29 (m, 3H), 7.26-7.13 (m, 1H), 4.66 (d, J=6.3 Hz, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.21 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.82 (dd, J=5.7, 10.0 Hz, 1H), 2.70 (t, J=9.2 Hz, 1H), 2.54-2.41 (m, 3H), 1.27 (d, J=17.6 Hz, 1H).

Ejemplos 209 y 210

Síntesis de trans-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-((3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-fluorobenzamida y trans-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-((3R,4S)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-fluorobenzamida

Esquema de Reacción 99

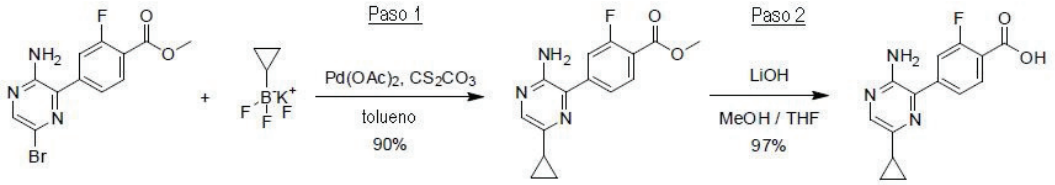


Siguiendo el Paso 2 del Esquema de Reacción 86, utilizando (3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina, se obtuvo (+/-)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-N-((3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2-fluorobenzamida, con un

rendimiento del 79%. LCMS (m/z): 523.2 (MH^+), 0.57 min. La mezcla racémida cruda se resolvió por SFC quiral (columna ChiralPak 5mic OD, 4.6 x 100 (mm), IPA + DEA 0.1% = 30%, 5mL/min). Para el diastereoisómero polar (Rt = 2.45 min), LCMS (m/z): 523.2 (MH^+), 0.58 min; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)□□ ppm 8.18 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.19 (dd, *J*=1.8, 8.3 Hz, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.22 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J*=7.9, 10.0 Hz, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 3H). Para el diastereoisómero menos polar (Rt = 3.92 min), LCMS (m/z): 523.2 (MH^+), 0.58 min; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) □ ppm 8.19 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.63 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.30 (dd, J=2.0, 10.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.19 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, J=7.8, 10.0 Hz, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.69 (dd, J=8.4, 9.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

Síntesis del ácido 4-(3-amino-6-ciclopropilpirazin-2-il)-2-fluorobenzoico

Esquema de Reacción 100



Paso 1. 4-(3-amino-6-ciclopropilpirazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

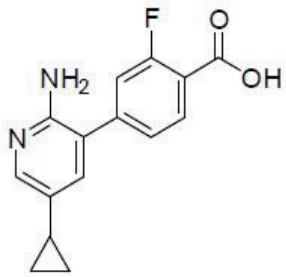
A una mezcla de 4-(3-amino-6-bromopirazin-2-il)-2-

fluorobenzoato de metilo (para la síntesis, véase el Ejemplo 34, Paso 2) (300 mg, 0.920 mmol) en tolueno (10 mL) y agua (1 mL) se le agregaron ciclopropil trifluoroborato de potasio (408 mg, 2.76 mmol), di(1-adamantil)-n-butilfosfina (66.0 mg, 0.184 mmol), carbonato de cesio (1499 mg, 4.60 mmol), y acetato de paladio(II) (20.65 mg, 0.092 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un bloque de calentamiento a 100°C durante. La reacción fue detenida con una solución saturada de NH_4Cl y se sometió a extracción con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, el combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (0-80% EtOAc en heptano), obteniéndose 4-(3-amino-6-ciclopropilpirazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (250 mg, 90%). LCMS (m/z): 288.2 (MH^+), 0.756 min.

Paso 2. Ácido 4-(3-amino-6-ciclopropilpirazin-2-il)-2-fluorobenzoico

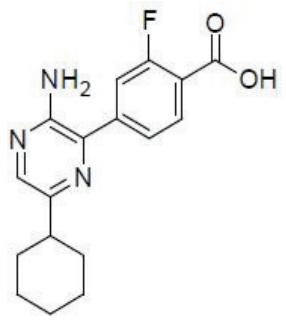
A una mezcla de 4-(3-amino-6-ciclopropilpirazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (250 mg, 0.870 mmol) en THF (6 mL) y MeOH (3 mL) se le agregó LiOH 1M (1.740 mL, 1.740 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a ~4 con HCl 2N. La mezcla de reacción se sometió a extracción por partición en EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó, para obtener ácido 4-(3-amino-6-ciclopropilpirazin-2-il)-2-fluorobenzoico (230 mg, 97%), en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (m/z): 274.2 (MH^+), 0.621 min.

Síntesis del ácido 4-(2-amino-5-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluorobenzoico



Siguiendo el Esquema de Reacción 100, utilizando 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo, se obtuvo el ácido 4-(2-amino-5-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluorobenzoico (80%). LCMS (m/z): 273.0 (MH^+), 0.515 min.

Síntesis del ácido 4-(3-amino-6-ciclohexilpirazin-2-il)-2-fluorobenzoico

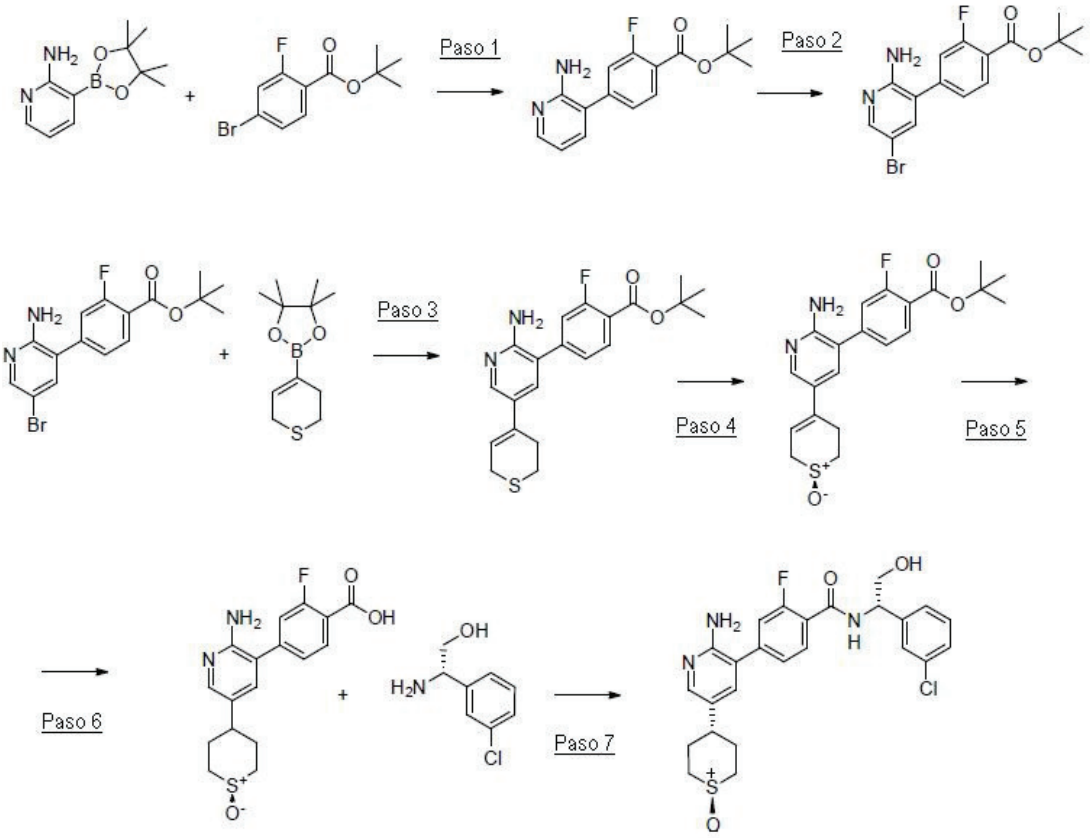


Siguiendo los Pasos 1, 2 y 3 del Esquema de Reacción 66, utilizando 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, se obtuvo el ácido 4-(3-amino-6-ciclohexilpirazin-2-il)-2-fluorobenzoico. LCMS (m/z): 316.3 (MH^+), 0.79 min.

Ejemplo 211

Síntesis de 4-(2-amino-5-((1S,4R)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-2-fluorobenzamida

Esquema de Reacción 101



Paso 1. 4-(2-aminopiridin-3-il)-2-fluorobenzoato de terbutilo

Una mezcla desgasificada de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina (2.4 g, 10.91 mmol), 4-bromo-2-fluorobenzoato de terbutilo (3.30 g, 12.00 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.63 mg, 0.545 mmol), y Na_2CO_3 2.0 M acuoso (10.91 mL) en n-butanol (26 mL) se calentó en microondas a 130°C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL), y después se lavó con agua (10 mL) y con salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y después se purificó por cromatografía rápida (eluyendo con 10-60% de acetato de etilo/heptano) para obtener 4-(2-aminopiridin-3-il)-2-fluorobenzoato de terbutilo (1.35 g, 43% de rendimiento). LCMS (m/z): 289.4 (MH^+), 0.67

min.

Paso 2. 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-2-fluorobenzoato terbutilo

Una solución de 4-(2-aminopiridin-3-il)-2-fluorobenzoato de terbutilo (700 mg, 2.43 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se trató con NBS (453 mg, 2.55 mmol). Después de 10 min, la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ 1:1 (10 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, para obtener 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-2-fluorobenzoato de terbutilo (803 mg, 90% de rendimiento). LCMS (m/z): 367.2, 369.2 (MH^+), 0.75 min.

Paso 3. 4-(2-amino-5-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzoato de terbutilo

Una mezcla desgasificada de 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-2-fluorobenzoato de terbutilo (400 mg, 1.09 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (296 mg, 1.31 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (126 mg, 0.109 mmol) en Na_2CO_3 2.0 M acuoso (1.63 mL) y n-butanol (5 mL) se calentó en microondas a 130°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), y después se lavó con agua (10 mL) y con salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y después se purificó por cromatografía rápida (eluyendo con 10-60% de acetato de etilo/heptano) para obtener 4-(2-amino-5-

(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzoato de terbutilo (400 mg, 95% de rendimiento). LCMS (m/z): 387.1 (MH^+), 0.87 min; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) □ ppm 7.83 -7.76 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.33 -7.29 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 3.83-3.69 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.63-2.49 (m, 3H), 2.08 (dd, J = 2.74, 13.30 Hz, 2H), 1.72 (dq, J = 2.93, 12.59 Hz, 2H).

Paso 4. 4-(2-amino-5-(1-oxido-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzoato de terbutilo

Una solución a 0°C de 4-(2-amino-5-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzoato en acetona (20 mL) se trató con una solución de oxona (227 mg, 0.369 mmol) en agua (5 mL). Después de 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y con agua (50 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas se combinaron y el combinado se lavó con agua (30 mL) y con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, para obtener 4-(2-amino-5-(1-oxido-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzoato terbutilo (220 mg, 74% de rendimiento). LCMS (m/z): 403.5 (MH^+), 0.66 min.

Paso 5. 4-(2-amino-5-((1R,4R)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoato de *terbutilo*

Una lechada desgasificada de 4-(2-amino-5-(1-óxido-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoato de *terbutilo* (220 mg, 0.547 mmol) en metanol (15 mL), se trató con una solución

acuosa de HCl 1.0N (0.82 mL) y $Pd(OH)_2$ al 10%. El recipiente se cargó con hidrógeno a 250 psi. Después de 2 h, la reacción concluyó. La lechada se desgasificó, se filtró sobre celita y se concentró, para obtener 4-(2-amino-5-((1R,4R)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoato de *terbutilo* (150 mg, 68% de rendimiento). CLEM (m/z): 405.6 (MH^+), 0.63 min.

Paso 6. Ácido 4-(2-amino-5-((1R,4R)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico-TFA

Una solución a temperatura ambiente de 4-(2-amino-5-((1R,4R)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoato de *terbutilo* (50 mg, 0.124 mmol) en DCM (2 mL), se trató con TFA (1 mL). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró. El material resultante se mezcló con benceno por sonicación, y después se concentró de nuevo, para obtener ácido 4-(2-amino-5-((1R,4R)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico -TFA (57 mg, 100% de rendimiento). CLEM (m/z): 349.2 (MH^+), 0.37 min.

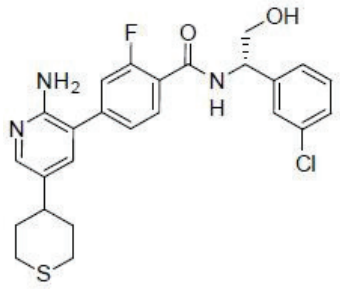
Paso 7. 4-(2-amino-5-((1S,4R)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piridín-3-il)-N-((S)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-2-fluorobenzamida

Una solución de ácido 4-(2-amino-5-((1R,4R)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico-TFA (57 mg, 0.123 mmol) y (S)-2-amino-2-(3-clorofenil)etanol (25 mg, 0.148 mmol) en DMF (1 mL), se trató con HATU (61 mg, 0.160 mmol) y DIEA (129 □L, 0.738 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se sometió a extracción en acetato de etilo (2 x 10 mL). El producto se presentó en ambas capas. Por lo tanto, tanto la fase

acuosa como la orgánica se concentraron y purificaron por CLAR preparativa de fase reversa, para obtener 4-(2-amino-5-((1S,4R)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piridín-3-il)-N-((S)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-2-fluorobenzamida en forma de una sal de TFA (20 mg, 26% de rendimiento). CLEM (m/z): 502.1, 504.1 (MH^+), 0.57 min. ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) □ ppm 8.63 (dd, J = 4.11, 7.24 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.57 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.29 -7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 3.83 -3.70 (m, 2H), 3.06 (d, J = 12.91 Hz, 2H), 2.85 - 2.70 (m, 3H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 1.83 (d, J = 12.13 Hz, 2H).

Ejemplo 212

Síntesis de (S)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piridín-3-il)-N-(1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-2-fluorobenzamida

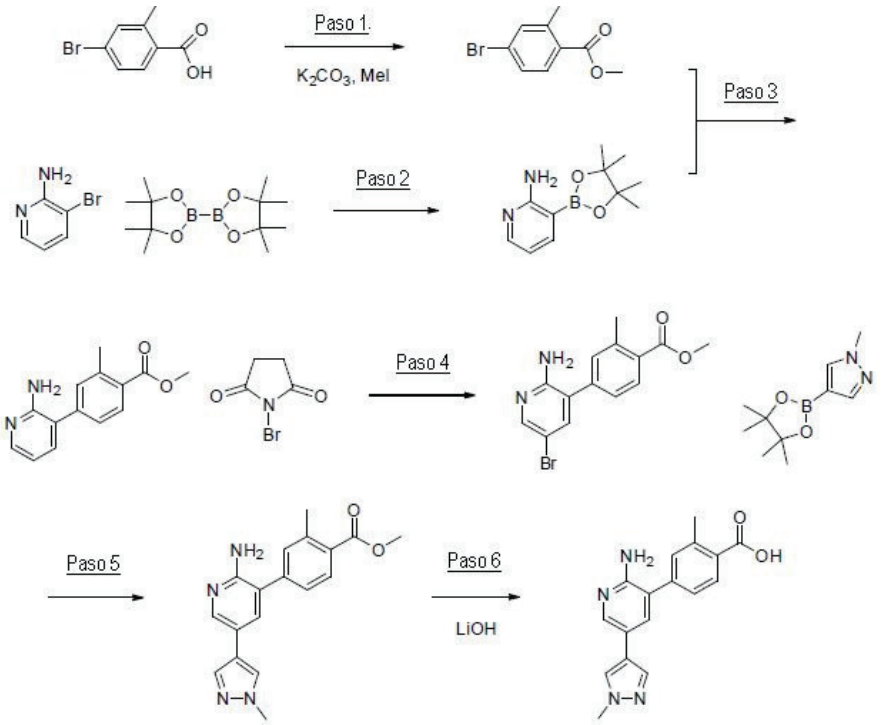


La secuencia de reacción ilustrada en el Esquema de Reacción 101, pasos 5, 6 y 7 se aplicó al 4-(2-amino-5-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoato de terbutilo, para obtener (S)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piridín-3-il)-N-(1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-2-fluorobenzamida. CLEM (m/z): 486.0, 488.0 (MH^+), 0.73 min; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) □ ppm 7.83 -7.76 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.37 -7.34 (m, 1H), 7.33 -7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.24

(m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 2.81 -2.70 (m, 2H), 2.63 - 2.49 (m, 3H), 2.08 (dd, J = 2.74, 13.30 Hz, 2H), 1.72 (dq, J = 2.93, 12.59 Hz, 2H).

Síntesis del ácido 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-metilbenzoico

Esquema de Reacción 102



Paso 1. 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo

A una mezcla en agitación del ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (6 g, 27.9 mmol), yodometano (5.21 mL, 84 mmol) y carbonato de potasio (11.57 g, 84 mmol) en DMF (60 mL), se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se sometió a extracción por partición en agua (250 mL) y hexanos/acetato de etilo 4:1 (650 mL). La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4. El solvente se removió al vacío para

obtener 6.39 g del producto deseado en forma de un aceite con un rendimiento del 100%. ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.86 - 7.65 (m, 7 H) 7.50 (br. s., 2 H) 3.88 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H).

Paso 2. 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridín-2-amina

A una suspensión de 3-bromopiridín-2-amina (6 g, 34.7 mmol) en 1,4-dioxano (87 mL), se le agregó Bispin (13.21 g, 52.0 mmol) y aceato de potasio (10.21 g, 104 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min, y después se añadió $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 aducto (2.83 g, 3.47 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 108°C en un baño de aceite durante 2-3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celita y se concentró. El residuo se utilizó en la siguiente etapa de acoplamiento de Suzuki, sin mayor purificación. CLEM (m/z): 139 (MH^+) 0.22 min (para el ácido borónico).

Paso 3. 4-(2-aminopiridín-3-il)-2-metilbenzoato de metilo

A 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridín-2-amina (7.37 g, 33.5 mmol) en un matraz balón de 500 mL, se le añadieron 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (6.390 g, 27.9 mmol), $PdCl_2$(dppf)-DCM (2.041 g, 2.79 mmol), DME (209 mL) y una solución de Na_2CO_3 2M (69.7 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con N_2 durante 20 min. y se calentó en un baño de aceite a 108°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua tres veces, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida, eluyendo con 0-100% de EtOAc (que contenía 10% de MeOH)/heptano, para obtener aproximadamente

8 g del producto crudo, el cual contenía una cantidad de $B_2(PIN)_2$ del experimento previo. Se agregó éter para disolver la mezcla cruda, y después se añadió heptano para obtener el producto deseado. El sólido se filtró para obtener 4.2 g del producto deseado con una alta pureza, con un 62.1% de rendimiento. CLEM (m/z): 243.5 (MH^+), 0.56 min.

Paso 4. 4-(2-amino-5-bromopiridín-3-il)-2-metilbenzoato de metilo

A una solución de 4-(2-aminopiridín-3-il)-2-metilbenzoato de metilo (4.2 g, 17.34 mmol) en acetonitrilo (173 mL), se le agregó NBS (3.15 g, 17.68 mmol) en dos porciones, a 0°C. La mezcla de reacción se agitó at 0°C durante 20 minutos. La CLEM mostró que la reacción había concluido. Después de detener la reacción con una solución saturada de Na_2SO_3 y $NaHCO_3$, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se sometió a extracción con EtOAc 3 veces, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, con agua y con salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material crudo se trituró con éter y se utilizó en la siguiente Etapa sin mayor purificación. CLEM (m/z): 323.1 (MH^+), 0.68 min.

Paso 5. 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-metilbenzoato de metilo

A un vial MW de 20 mL, a 4-(2-amino-5-bromopiridín-3-il)-2-metilbenzoato de metilo (500 mg, 1.557 mmol), se le añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (421 mg, 2.024 mmol), $PdCl_2$(dppf)DCM (114 mg, 0.156 mmol), DME (11.7 mL) y una

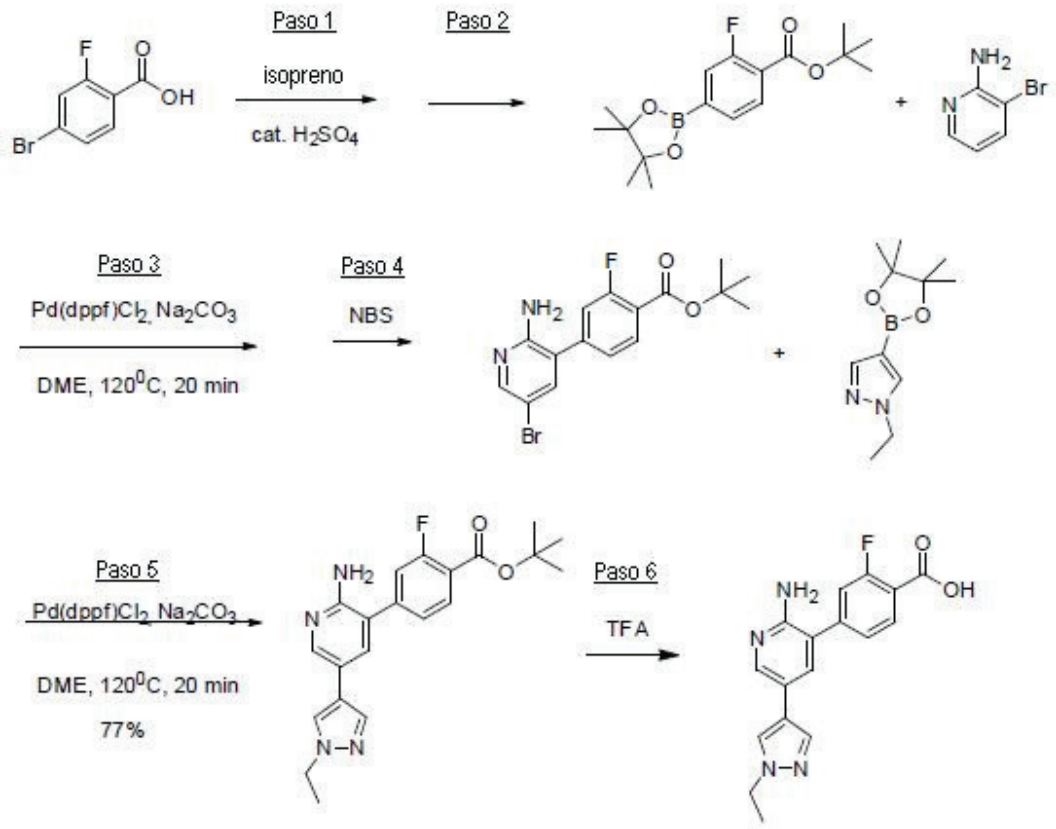
solución de Na_2CO_3 2M (3.892 mL). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (12 min, 120°C). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua tres veces, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida, eluyendo con 0-100% de EtOAc (que contenía 10% de MeOH)/heptano, para obtener el producto crudo, el cual se trituró con éter para obtener 400 mg del producto puro con un 80% de rendimiento. CLEM (m/z): 323.4 (MH^+), 0.60 min.

Paso 6. Ácido 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-metilbenzoico

A una solución de 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-metilbenzoato de metilo (1.20 g, 3.72 mmol) en THF/MeOH/H_2O (1:1:1, 36 mL), se le agregó LiOH-H_2O (0.234 g, 5.58 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El pH se ajustó a 3-5, óptimamente, 4. Todos los solventes orgánicos se removieron a presión reducida. Se añadió EtOAc para triturar todas las impurezas. Se añadió agua, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se lavó bien con 50% de éter y agua. El sólido posteriormente se destiló azeotrópicamente en un rotavapor con tolueno, para obtener aproximadamente 800 mg del ácido deseado, con un 69.7% de rendimiento. CLEM (m/z): 309.2 (MH^+), 0.50 min.

Síntesis del ácido 4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico

Esquema de Reacción 103



Paso 1. 4-bromo-2-fluorobenzoato de *terbutilo*

Una lechada del ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (20.16 g, 92 mmol) en dioxano (90 mL) y H_2SO_4 conc.(5 mL), se enfrió a 0°C, y después se burbujeó con isobuteno durante horas. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara gradualmente hasta la temperatura ambiente durante una noche. Se agregó cuidadosamente $NaHCO_3$ sólido (40 g) a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró, y después se redisolvió en agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas se separaron. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, y el combinado se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y con salmuera, posteriormente se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El 4-

bromo-2-fluorobenzoato de terbutilo oleoso resultante, se utilizó sin mayor purificación. ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOH-d_4) □□ppm 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 1.59 (s, 11H).

Paso 2. 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de *terbutilo*

Una lechada del ácido 4-bromo-2-fluorobenzoato de *terbutilo* (5.55 g, 20.17 mmol), BISPIN (7.68 g, 30.3 mmol), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 aducto (1.153 g, 1.412 mmol) y acetato de potasio (5.94 g, 60.5 mmol) en DMF (75 mL) se desgasificó, y después se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, posteriormente se disolvió en DCM, se filtró sobre celita, y después se lavó con agua y con salmuera. Las fases orgánicas se filtraron sobre celita, se concentraron, y después se purificaron por cromatografía rápida, eluyendo con 0-20% de acetato de etilo/heptano, para obtener 5.2 g de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de *terbutilo*, con un rendimiento del 80%.

Paso 3. 4-(2-aminopiridín-3-il)-2-fluorobenzoato de *terbutilo*

Una lechada 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de *terbutilo* (5.1 g, 15.83 mmol), 3-bromoaminopiridina (3.01 g, 17.41 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.732 g, 0.633 mmol) en n-butanol (50 mL) y una solución acuosa de Na_2CO_3 2.0M (19.79 mL, 39.6 mmol) se desgasificó, y después se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, y se diluyó con acetato de etilo. Las fases orgánicas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se filtró sobre celita y se concentro. El producto crudo se purificó por

cromatografía rápida, eluyendo con 10-50% de acetato de etilo/heptano, para obtener 3.41 g de 4-(2-aminopiridín-3-il)-2-fluorobenzoato de *terbutilo*, con un 75% de rendimiento.

Paso 4. 4-(2-amino-5-bromopiridín-3-il)-2-fluorobenzoato de *terbutilo*

Se agregó NBS (2.145 g, 12.05 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 4-(2-aminopiridín-3-il)-2-fluorobenzoato de *terbutilo* (3.31 g, 11.48 mmol) en MeCN (60 mL). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La reacción fue detenida con una solución 1:1 acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$/$NaHCO_3$, y después se sometió a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, y el combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, obteniéndose 4-(2-amino-5-bromopiridín-3-il)-2-fluorobenzoato de *terbutilo*. El material se utilizó sin mayor purificación. CLEM (m/z): 369.0 (MH^+), 0.85 min.

Paso 5. 4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoato de *terbutilo*

A 4-(2-amino-5-bromopiridín-3-il)-2-fluorobenzoato de *terbutilo* (200 mg, 0.544 mmol) (véase el Esquema de Reacción 101, Etapa 2 para la síntesis) en DME (3 mL) y carbonato de sodio 2M (1.5 mL, 3.0 mmol), se le agregó 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (182 mg, 0.816 mmol) seguido por $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 aducto (44.5 mg, 0.054 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se sometió a extracción por partición en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de

sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida, eluyendo con 0-50% de EtOAc (que contenía 10% de MeOH)/heptano, obteniéndose 4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoato de *terbutilo* (160 mg, 77%). CLEM (m/z): 383.2 (MH^+), 0.782 min.

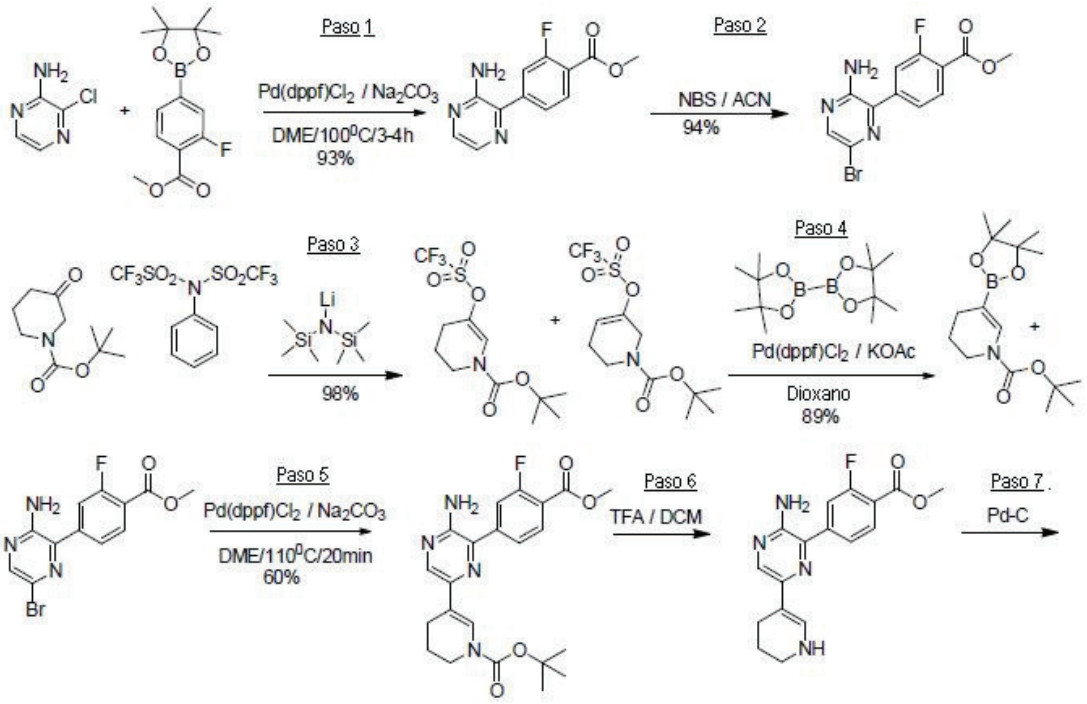
Paso 6. Ácido 4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico

A 4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoato de *terbutilo* (160 mg, 0.418 mmol) en DCM (0.5 mL) se le agregó TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se coevaporó con tolueno al vacío. El ácido 4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridín-3-il)-2-fluorobenzoico crudo se utilizó para la siguiente etapa. CLEM (m/z): 327.2 (MH^+), 0.509 min.

Ejemplo 213

4-(2-amino-5-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)piridín-3-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-feniletil)benzamida

Esquema de Reacción 104



Paso 1. 4-(3-aminopirazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

A una mezcla de 3-cloropirazin-2-amina (5 g, 38.6 mmol) en DME (160 mL) y carbonato de sodio acuoso 2M (40 mL, 80 mmol), se le agregó 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (12.97 g, 46.3 mmol) seguido por $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 aducto (3.15 g, 3.86 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2 y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 3-4 horas. La mezcla de reacción se sometió a extracción por partición en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo se trituró con DCM. El sólido observado se filtró, se lavó con éter y se secó a presión reducida, para obtener un producto en forma de un sólido de color blancuzco. El filtrado se purificó por

cromatografía rápida, eluyendo con 0-50-80% de EtOAc/heptano, para obtener 10.6 g del producto con un 93% de rendimiento. CLEM (m/z): 248.1 (MH^+), 0.563 min.

Paso 2. 4-(3-aminopirazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

A una mezcla de 4-(3-aminopirazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (8.9 g, 36.0 mmol) en acetonitrilo (300 mL) en un baño de hielo, se le añadió NBS (5.77 g, 32.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregó NBS (0.05 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 30 min. y el producto se sometió a extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, el combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se secó al alto vacío, para obtener un sólido de color marrón (12.2 g, 94%). CLEM (m/z): 326.0/328.0 (MH^+), 0.846 min.

Paso 3. 5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,4-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato *terbutilo*

Se vació 3-oxopiperidina-1-carboxilato de *terbutilo* (1.1 g, 5.52 mmol) en THF (10 mL) y se enfrió a -78°C. A esta mezcla se le agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (6.07 mL, 6.07 mmol) (solución 1M en THF). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 min, y después se agregó, por goteo, una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metansulfonamida (2.071 g, 5.80 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15

min, después se calentó y se agitó a 0°C durante 3 horas. La reacción fue detenida con una solución saturada de bicarbonato de sodio y después se sometió a extracción con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, y el combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó a través de una almohadilla de alúmina neutra con 10% de EtOAc en heptano. El disolvente se evaporó, y el residuo se secó, para obtener el producto deseado en forma de un líquido de color amarillo (2 g, 98%).

Paso 4. 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terbutilo

Una mezcla de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.223 g, 4.81 mmol), acetato de potasio (1.289 g, 13.13 mmol) y $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 aducto (0.107 g, 0.131 mmol) en un matraz, se burbujeó con N_2, y posteriormente se añadió dioxano (12 mL), seguido por una solución de 5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,4-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terbutilo* (1.45 g, 4.38 mmol) en dioxano (12 mL). La mezcla de reacción se purgó con N_2 durante 5 min, y después se calentó en un baño de aceite a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se sometió a extracción por partición en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía rápida eluyendo con 0-30% de EtOAc/heptano, para obtener el producto deseado en forma de un líquido altamente viscoso (1.2 g, 89%). CLEM (m/z): 254.1 (MH^+-tBu),

1.21 min.

Paso 5. 4-(2-amino-5-((1r,4r)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

Una pasta acuosa desgasificada de 4-(2-amino-5-(1-óxido-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (220 miligramos, 0.547 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros) se trató con una solución acuosa de HCl 1.0 N (0.82 mililitros), y $Pd(OH)_2$ al 10 por ciento. El recipiente se cargó con hidrógeno a 250 psi (17.5 kg/cm^2 (17.5 kg/cm^2). Después de 2 horas, la reacción se completó. La pasta acuosa se desgasificó, se filtró sobre Celite, y se concentró, para proporcionar 4-(2-amino-5-((1R,4R)-1-óxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (150 miligramos, 68 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 405.6 (MH^+), 0.63 minutos.

Paso 6. Ácido trifluoro-acético de ácido 4-(2-amino-5-((1r,4r)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico

A temperatura ambiente, la solución de 4-(2-amino-5-((1r,4r)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (50 miligramos, 0.124 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros) se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (1 mililitro). Después de 1 hora, la reacción se concentró. El material resultante se convirtió en una pasta acuosa en benceno con sonicación, y entonces se concentró nuevamente para proporcionar el ácido trifluoro-acético de ácido 4-(2-amino-5-((1r,4r)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico (57 miligramos, 100 por ciento de

rendimiento). LCMS (m/z): 349.2 (MH^+), 0.37 minutos.

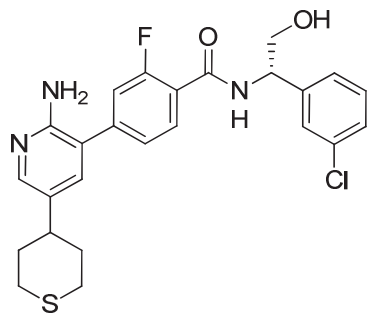
Paso 7. 4-(2-amino-5-((1S,4r)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Una solución de ácido trifluoro-acético de ácido 4-(2-amino-5-((1r,4r)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico (57 miligramos, 0.123 milimoles) y (S)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etanol (25 miligramos, 0.148 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro) se trató con HATU (61 miligramos, 0.160 milimoles), y DIEA (129 microlitros, 0.738 milimoles). Después de 1 hora, la reacción se diluyó con agua (5 mililitros), y se extrajo en acetato de etilo (10 mililitros, 2 veces). El producto estuvo presente en ambas capas. Por consiguiente ambas, las capas acuosa y orgánica se concentraron y se purificaron mediante HPLC de preparación en fase inversa, para proporcionar la 4-(2-amino-5-((1S,4r)-1-óxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (20 miligramos, 26 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 502.1, 504.1 (MH^+), 0.57 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.63 (dd, J = 4.11, 7.24 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.57 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.29 -7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 3.83 -3.70 (m, 2H), 3.06 (d, J = 12.91 Hz, 2H), 2.85 -2.70 (m, 3H), 2.38 -2.24 (m, 2H), 1.83 (d, J = 12.13 Hz, 2H).

Ejemplo 212

Síntesis de (S)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-

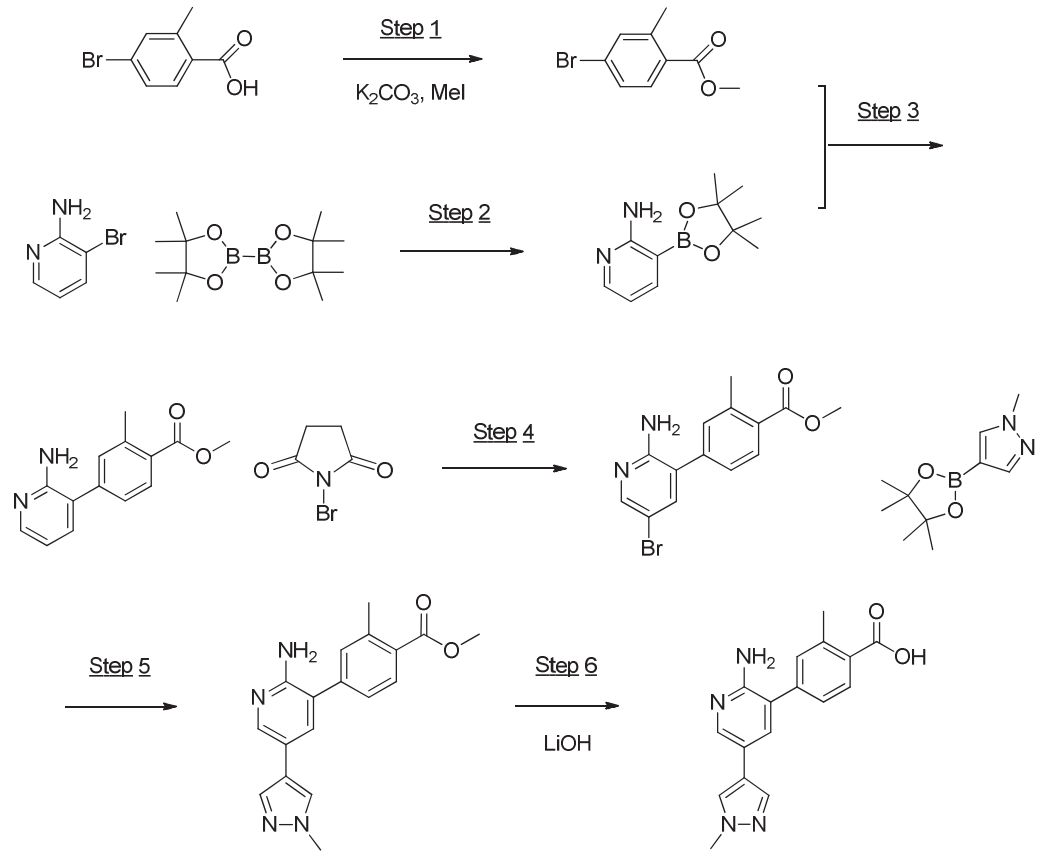
N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida



La secuencia de reacción mostrada en el Esquema 101, pasos 5, 6, y 7 se aplicó a 4-(2-amino-5-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo para obtener la (S)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida. LCMS (m/z): 486.0, 488.0 (MH^+), 0.73 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.83 -7.76 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.37 -7.34 (m, 1H), 7.33 -7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.10 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 2.81 -2.70 (m, 2H), 2.63 -2.49 (m, 3H), 2.08 (dd, J = 2.74, 13.30 Hz, 2H), 1.72 (dq, J = 2.93, 12.59 Hz, 2H).

Síntesis de ácido 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-metil-benzoico

Esquema 102



Paso 1. 4-bromo-2-metil-benzoato de metilo

Una mezcla agitada de 4-bromo-2-metil-benzoico ácido (6 gramos, 27.9 milimoles), yodo-metano (5.21 mililitros, 84 milimoles), y carbonato de potasio (11.57 gramos, 84 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (60 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre agua (250 mililitros), y 4:1 hexanos:acetato de etilo (650 mililitros). La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre Na_2SO_4. El solvente se removió al vacío, para dar 6.39 gramos del producto deseado como un aceite en 100 por ciento de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.86 - 7.65 (m, 7 H) 7.50 (br. s., 2 H) 3.88 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H).

Paso 2. 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina

A una suspensión de 3-bromo-piridin-2-amina (6 gramos, 34.7 milimoles) en 1,4-dioxano (87 mililitros), se le agregó Bispina (13.21 gramos, 52.0 milimoles), y acetato de potasio (10.21 gramos, 104 milimoles). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, y entonces se agregó aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (2.83 gramos, 3.47 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 108°C en un baño de aceite durante 2 a 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite, y se concentró. El residuo se utilizó en el siguiente paso acoplamiento de Suzuki sin mayor purificación. LCMS (m/z): 139 (MH^+) 0.22 minutos (para ácido borónico).

Paso 3. 4-(2-amino-piridin-3-il)-2-metil-benzoato de metilo

A la 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina (7.37 gramos, 33.5 milimoles) en un matraz de fondo redondo de 500 mililitros se le agregaron 4-bromo-2-metil-benzoato de metilo (6.390 gramos, 27.9 milimoles), $PdCl_2$(dppf)-DCM (2.041 gramos, 2.79 milimoles), DME (209 mililitros), y solución de Na_2CO_3 2 M (69.7 mililitros). La mezcla de reacción se burbujeó a través de N_2 durante 20 minutos y se calentó en un baño de aceite a 108°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua tres veces, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc (que

contenía el 10 por ciento de MeOH)/heptano, para proporcionar el producto crudo alrededor de 8 gramos, el cual contenía una cantidad razonable de $B_2(PIN)_2$ a partir del experimento previo. Se agregó éter para disolver la mezcla cruda, y entonces se agregó heptano para aplastar el producto deseado. El sólido se filtró para proporcionar 4.2 gramos del producto deseado con alta pureza en 62.1 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 243.5 (MH^+), 0.56 minutos.

Paso 4. 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-metil-benzoato de metilo

A una solución de 4-(2-amino-piridin-3-il)-2-metil-benzoato de metilo (4.2 gramos, 17.34 milimoles) en acetonitrilo (173 mililitros), se le agregó NBS (3.15 gramos, 17.68 milimoles) en dos porciones a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. La LCMS mostró la reacción completa. Después de apagarse con Na_2SO_3 saturado y $NaHCO_3$, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc 3 veces, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera. Los materiales orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El material crudo se trituró con éter y se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 323.1 (MH^+), 0.68 minutos.

Paso 5. 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-metil-benzoato de metilo

Al 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-metil-benzoato de metilo (500 miligramos, 1.557 milimoles) en un frasco de microondas de 20 mililitros se le agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (421 miligramos, 2.024 milimoles), $PdCl_2$(dppf)DCM

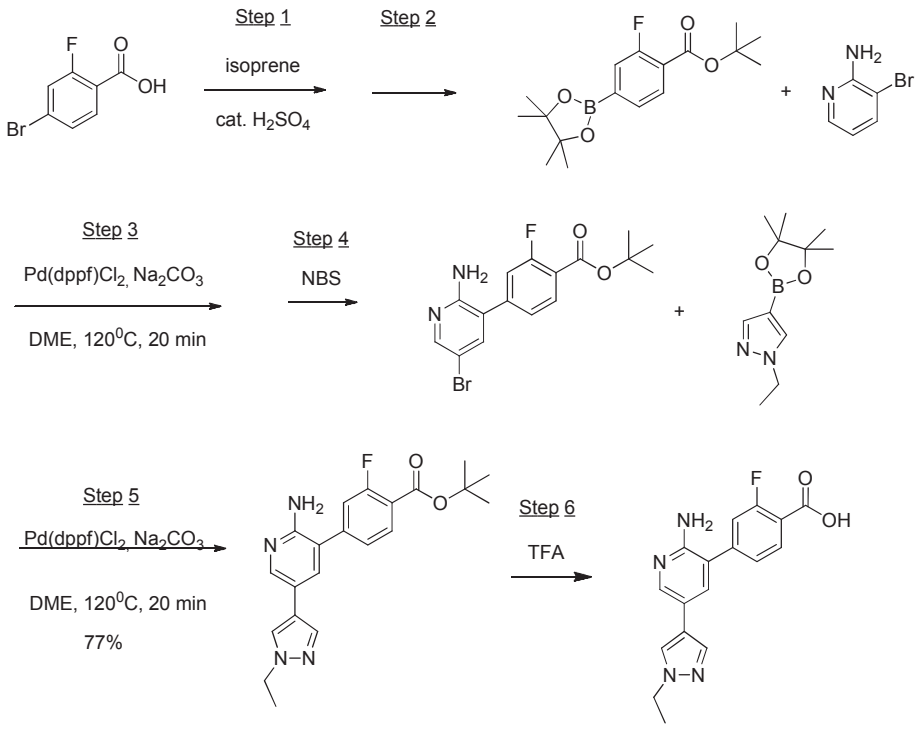
(114 miligramos, 0.156 milimoles), DME (11.7 mililitros), y solución de Na_2CO_3 2M (3.892 mililitros). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (12 minutos, 120°C). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua tres veces, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc (que contenía el 10 por ciento de MeOH)/heptano, para proporcionar el producto crudo, el cual se trituró con éter para proporcionar 400 miligramos del producto puro en 80 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 323.4 (MH^+), 0.60 minutos.

Paso 6. Ácido 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-metil-benzoico

A una solución de 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-metil-benzoato de metilo (1.20 gramos, 3.72 milimoles) en THF/MeOH/H_2O (1:1:1, 36 mililitros), se le agregó LiOH-H_2O (0.234 gramos, 5.58 milimoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH se ajustó de 3 a 5, óptimamente a 4. Todos los solventes orgánicos se removieron por la presión reducida. Se agregó EtOAc a todas las impurezas trituradas. Se agregó agua, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se lavó bien con 50 por ciento de éter y agua. El sólido entonces se destiló azeotrópicamente sobre un evaporador giratorio con tolueno para proporcionar aproximadamente 800 miligramos del ácido deseado en 69.7 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 309.2 (MH^+), 0.50 minutos.

Síntesis de ácido 4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico

Esquema 103



Paso 1. 4-bromo-2-fluoro-benzoato de terbutilo

Una pasta acuosa de ácido 4-bromo-2-fluoro-benzoico (20.16 gramos, 92 milimoles) en dioxano (90 mililitros), y H_2SO_4 concentrado (5 mililitros) se enfrió hasta 0°C, y entonces se burbujeó a través de isobuteno durante 2 horas. La reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente durante la noche. Se agregó cuidadosamente $NaHCO_3$ sólido (40 gramos) a la reacción y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró, y entonces se volvió a disolver en agua y acetato de etilo. Las capas se separaron. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Los materiales orgánicos

combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, entonces se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y concentraron. El aceite resultante de 4-bromo-2-fluoro-benzoato de terbutilo se utilizó sin mayor purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 1.59 (s, 11H).

Paso 2. 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de terbutilo

Una pasta acuosa de 4-bromo-2-fluoro-benzoato de terbutilo (5.55 gramos, 20.17 milimoles), BISPIN (7.68 gramos, 30.3 milimoles), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (1.153 gramos, 1.412 milimoles), y acetato de potasio (5.94 gramos, 60.5 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (75 mililitros) se desgasificó, y entonces se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se concentró, entonces se disolvió en dicloro-metano (DCM), se filtró sobre Celite, y luego se lavó con agua y salmuera. Los materiales orgánicos se filtraron sobre Celite, se concentraron, y entonces se purificaron mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 20 por ciento de acetato de etilo/heptano, para proporcionar 5.2 gramos de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de terbutilo en un 80 por ciento de rendimiento.

Paso 3. 4-(2-amino-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

Una pasta acuosa de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de terbutilo (5.1 gramos, 15.83 milimoles), 3-bromoamino-piridina (3.01 gramos, 17.41 milimoles), y $Pd(PPh_3)_4$ (0.732 gramos, 0.633 milimoles) en butanol normal (50 mililitros), y

una solución acuosa de Na_2CO_3 2.0 M (19.79 mililitros, 39.6 milimoles) se desgasificó, y entonces se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió, y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron, y los materiales orgánicos se lavaron con salmuera, se filtraron sobre Celite, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con 10 - 50 por ciento etil-acetato/heptano, para proporcionar 3.41 gramos del 4-(2-amino-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo en un 75 por ciento de rendimiento.

Paso 4. 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

El NBS (2.145 gramos, 12.05 milimoles), se agregó a temperatura ambiente a la solución de 4-(2-amino-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (3.31 gramos, 11.48 milimoles) en MeCN (60 mililitros). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La reacción se apagó con 1:1 de solución de $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado:$NaHCO_3$ acuoso saturado, y entonces se extrajo en acetato de etilo. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron al vacío, proporcionando 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo. El material se utilizó sin mayor purificación. LCMS (m/z): 369.0 (MH^+), 0.85 minutos.

Paso 5. 4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

Al 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

(200 miligramos, 0.544 milimoles) (Véase el Esquema 101, el paso 2 para la síntesis) en DME (3 mililitros), y carbonato de sodio 2M (1.5 mililitros, 3.0 milimoles), se le agregó 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (182 miligramos, 0.816 milimoles), seguido por aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (44.5 miligramos, 0.054 milimoles). La mezcla de reacción se pasó por microondas, se calentó a 120°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 50 por ciento de EtOAc (contiene MeOH al 10 por ciento) / heptano, proporcionando el 4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (160 miligramos, 77 por ciento). LCMS (m/z): 383.2 (MH^+), 0.782 minutos.

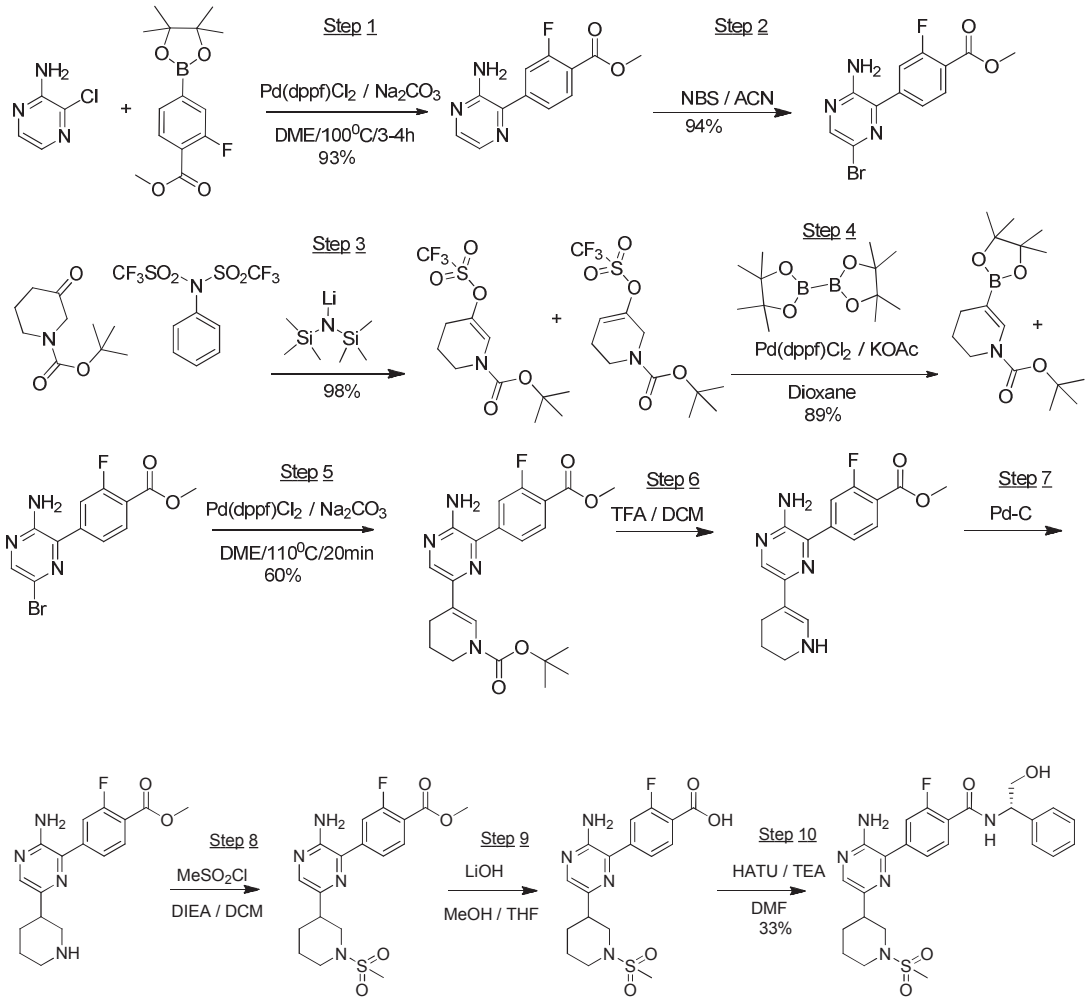
Paso 6. Ácido 4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico

Al 4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (160 miligramos, 0.418 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (0.5 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2 mililitros, 26 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se co-evaporó con tolueno al vacío. El ácido 4-(2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico crudo se utilizó para el siguiente paso. LCMS (m/z): 327.2 (MH^+), 0.509 minutos.

Ejemplo 213

4-(2-amino-5-(1-(metil-sulfonil)-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Esquema 104



Paso 1. 4-(3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

A una mezcla de 3-cloro-pirazin-2-amina (5 gramos, 38.6 milimoles) en DME (160 mililitros), y carbonato de sodio acuoso 2M (40 mililitros, 80 milimoles), se le agregó 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo (12.97 gramos, 46.3 milimoles), seguido por aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (3.15

gramos, 3.86 milimoles). La mezcla de reacción se purgó con N_2, y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 3 a 4 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se trituró con dicloro-metano (DCM). El sólido observado se filtró, se lavó con éter, y se secó bajo presión reducida, para proporcionar el producto como un sólido grisáceo. El filtrado se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con 0-50-80 por ciento de EtOAc / heptano, para proporcionar 10.6 gramos del producto en un 93 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 248.1 (MH^+), 0.563 minutos.

Paso 2. 4-(3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

A una mezcla de 4-(3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (8.9 gramos, 36.0 milimoles) en acetonitrilo (300 mililitros), en un baño de hielo, se le agregó NBS (5.77 gramos, 32.4 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregó NBS (0.05 equivalentes), y la mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos, a la mezcla de reacción se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 30 minutos y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. El residuo se secó al alto vacío para proporcionar un sólido color café (12.2 gramos, 94 por ciento). LCMS (m/z): 326.0/328.0 (MH^+), 0.846 minutos.

Paso 3. 5-(((trifluoro-metil)-sulfonil)-oxi)-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-

carboxilato de terbutilo

El 3-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.1 gramos, 5.52 milimoles) se absorbió en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), y se enfrió a -78°C. A eso se le agregó bis-(trimetil-silil)-amida de litio (6.07 mililitros, 6.07 milimoles) (solución 1 M en tetrahidrofurano (THF)). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos, y entonces se agregó una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluoro-metil)-sulfonil)-metan-sulfonamida (2.071 gramos, 5.80 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos, entonces se calentó y se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se apagó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y entonces se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. El producto crudo se purificó a través de un tapón de alúmina neutra con EtOAc al 10 por ciento en heptano. El solvente se evaporó, y el residuo se secó, para proporcionar el producto deseado como un líquido amarillo (2 gramos, 98 por ciento).

Paso 4. 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de terbutilo

Una mezcla de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.223 gramos, 4.81 milimoles), acetato de potasio (1.289 gramos, 13.13 milimoles), y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0.107 gramos, 0.131 milimoles) en un matraz se inundó con N_2, y entonces se agregó dioxano (12 mililitros), seguido por una solución

de 5-(((trifluoro-metil)-sulfonil)-oxi)-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de terbutilo (1.45 gramos, 4.38 milimoles) en dioxano (12 mililitros). La mezcla de reacción se purgó con N_2 durante 5 minutos, y entonces se calentó en un baño de aceite a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con EtOAc del 0 al 30 por ciento / heptano, para proporcionar el producto deseado como un altamente líquido viscoso (1.2 gramos, 89 por ciento). LCMS (m/z): 254.1 (MH^+-tBu), 1.21 minutos.

Paso 5. 5-(5-amino-6-(3-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-pirazin-2-il)-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de terbutilo

A una mezcla de 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (240 miligramos, 0.70 milimoles) en DME (6 mililitros), y carbonato de sodio 2M (1.0 mililitros, 2.0 milimoles), se le agregó 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de terbutilo (180 miligramos, 0.582 milimoles), seguido por aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (14.4 miligramos, 17.5 micrasol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 110°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con 0-50-80 por

ciento de EtOAc en heptano, para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (150 miligramos, 60 por ciento). LCMS (m/z): 429.2 (MH^+), 1.03 minutos.

Paso 6. 4-(3-amino-6-(1,4,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

Al 5-(5-amino-6-(3-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-pirazin-2-il)-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de terbutilo (150 miligramos, 0.350 milimoles) (inseparable mezcla) en dicloro-metano (DCM) (4 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (1 mililitro, 12.98 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 - 45 minutos. La mezcla de reacción se evaporó sobre un evaporador giratorio, y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El producto crudo se procesó al siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 329.2 (MH^+), 0.502 minutos.

Paso 7. 4-(3-amino-6-(piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

Al 4-(3-amino-6-(1,4,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (115 miligramos, 0.350 milimoles) en metanol (MeOH) (10 mililitros), se le agregó Pd/C (93 miligramos, 0.088 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas bajo un globo de H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con dicloro-metano (DCM). El filtrado se evaporó y se secó, para proporcionar el producto deseado. El producto crudo se procesó para el siguiente paso (115 miligramos, 95 por ciento). LCMS (m/z): 331.2 (MH^+), 0.492 minutos.

Paso 8. 4-(3-amino-6-(1-(metil-sulfonil)-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

A una mezcla de 4-(3-amino-6-(piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo crudo (38 miligramos, 0.114 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), en un baño de hielo, se le agregó DIEA (79 microlitros, 0.454 milimoles), seguido por cloruro de metan-sulfonilo (9.73 microlitros, 0.125 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre dicloro-metano (DCM) y agua. La capa de dicloro-metano (DCM) se separó y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo (50 por ciento de pureza) se procesó al siguiente paso. LCMS (m/z): 409.1 (MH^+), 0.721 minutos.

Paso 9. Ácido 4-(3-amino-6-(1-(metil-sulfonil)-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

Al 4-(3-amino-6-(1-(metil-sulfonil)-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (60 miligramos, 0.147 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (4 mililitros), y metanol (MeOH) (2 mililitros), se agregó LiOH 1M (400 microlitros, 0.400 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 3 a 4 con HCl 2 N, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó a partir de agua, y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó, para proporcionar el producto crudo, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS

(m/z): 395.1 (MH^+), 0.573 minutos.

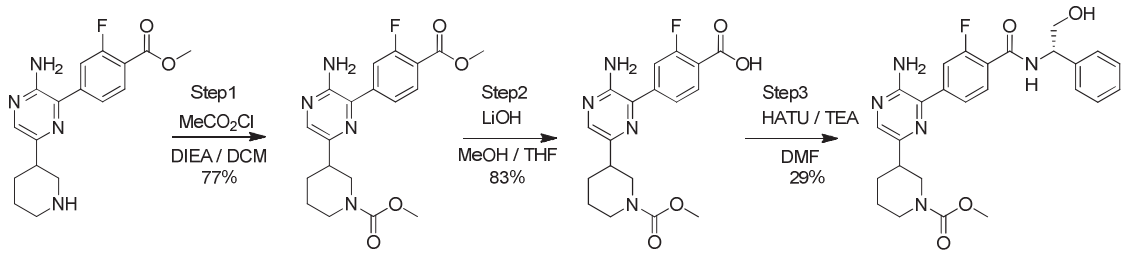
Paso 10. 4-(3-amino-6-(1-(metil-sulfonil)-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

A una mezcla de ácido 4-(3-amino-6-(1-(metil-sulfonil)-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (40 miligramos, 0.101 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), se le agregó (S)-2-amino-2-fenil-etanol (13.91 miligramos, 0.101 milimoles), seguido por HATU (57.8 miligramos, 0.152 milimoles), y DIEA (0.089 mililitros, 0.507 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con N,N-dimetil-formamida (DMF), y se filtró a través de un filtro de jeringa, el cual entonces se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el producto deseado como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (33.4 por ciento). LCMS (m/z): 514.2 (MH^+), 0.687 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm7.95 (s, 1 H) 7.85 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.73-7.57 (m, 2 H) 7.49-7.21 (m, 5 H) 5.22 (d, J = 6.65 Hz, 1 H) 3.94-3.78 (m, 3 H) 3.71 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 3.03-2.93 (m, 2 H) 2.87-2.74 (m, 4 H) 2.07-1.97 (m, 1 H) 1.92 (d, J = 12.13 Hz, 1 H) 1.85-1.68 (m, 1 H)1.37-1.25 (m, 1 H).

Ejemplo 214

3-(5-amino-6-(3-fluoro-4-(((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-carbamoil)-fenil)-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxilato de metilo

Esquema 105



Paso 1. 3-(5-amino-6-(3-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxilato de metilo

Al 4-(3-amino-6-(piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (55 miligramos, 0.166 milimoles) (para la síntesis, véase el Ejemplo 34, el paso 7) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros) en un baño de hielo, se le agregó DIEA (0.116 mililitros, 0.666 milimoles), y cloro-formato de metilo (0.013 mililitros, 0.166 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a en un baño de hielo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre dicloro-metano (DCM) y agua. La capa de dicloro-metano (DCM) se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El residuo (50 miligramos, 77 por ciento) se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 389.2 (MH^+), 0.785 minutos.

Paso 2. Ácido 4-(3-amino-6-(1-(metoxi-carbonil)-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

Al 3-(5-amino-6-(3-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxilato de metilo (50 miligramos, 0.129 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (4 mililitros), y metanol (MeOH) (2 mililitros), se agregó LiOH 1M (0.500 mililitros, 0.500 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla

de reacción se ajustó a un pH de aproximadamente 3 con HCl 2 N, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El residuo se procesó al siguiente paso sin purificación (40 miligramos, 83 por ciento). LCMS (m/z): 375.2 (MH^+), 0.637 minutos.

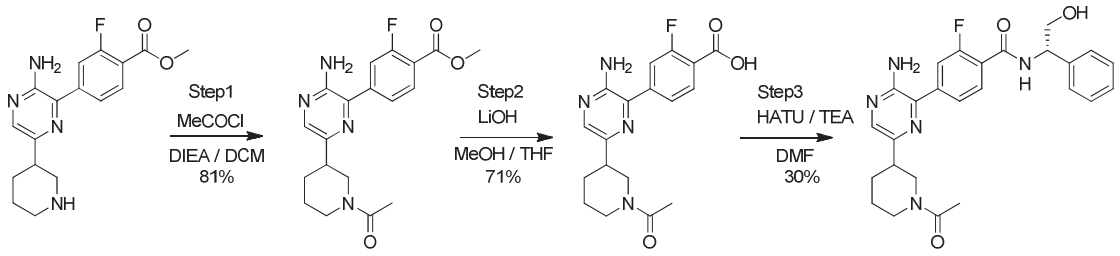
Paso 3. 3-(5-amino-6-(3-fluoro-4-(((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-carbamoil)-fenil)-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxilato de metilo

A una mezcla de ácido 4-(3-amino-6-(1-(metoxi-carbonil)-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (28 miligramos, 0.06 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), se le agregó (S)-2-amino-2-fenil-etanol (12.31 miligramos, 0.090 milimoles), seguido por HATU (34.1 miligramos, 0.090 milimoles), y DIEA (0.052 mililitros, 0.299 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con N,N-dimetil-formamida, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el producto deseado como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (10.9 miligramos, 29.4 por ciento) LCMS (m/z): 494.2 (MH^+), 0.733 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm7.82-7.72 (m, 2 H) 7.63-7.48 (m, 2 H) 7.38-7.11 (m, 5 H) 5.12 (t, J = 6.06 Hz, 1 H) 4.09 (d, J = 12.91 Hz, 1 H) 3.97 (d, J = 12.13 Hz, 1 H) 3.87-3.68(m, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 3.11-2.66 (m, 3 H) 2.00-1.88 (m, 1 H)) 1.85-1.65 (m, 2 H) 1.58-1.40 (m, 1 H)

Ejemplo 215

4-(6-(1-acetil-piperidin-3-il)-3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Esquema 106



Paso 1. 4-(6-(1-acetil-piperidin-3-il)-3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

A una mezcla de 4-(3-amino-6-(piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (55 miligramos, 0.166 milimoles) (para la síntesis, véase el Ejemplo 34, el paso 7) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros) en un baño de hielo, se le agregó DIEA (0.116 mililitros, 0.666 milimoles), seguido por cloruro de acetilo (0.012 mililitros, 0.166 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre dicloro-metano (DCM) y agua. La capa de dicloro-metano (DCM) se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El residuo se procesó al siguiente paso sin purificación (50 miligramos, 81 por ciento). LCMS (m/z): 373.3 (MH^+), 0.666 minutos.

Paso 2. Ácido 4-(6-(1-acetil-piperidin-3-il)-3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

A una mezcla de 4-(6-(1-acetil-piperidin-3-il)-3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (50 miligramos, 0.134 milimoles) en

tetrahidrofurano (THF) (4 mililitros), y metanol (MeOH) (2 mililitros), se le agregó LiOH 1M (0.500 mililitros, 0.500 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El pH de mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 3 con HCl 2 N, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El residuo se procesó para el siguiente paso sin purificación (34 miligramos, 70.7 por ciento). LCMS (m/z): 359.1 (MH^+), 0.534min.

Paso 3. 4-(6-(1-acetil-piperidin-3-il)-3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

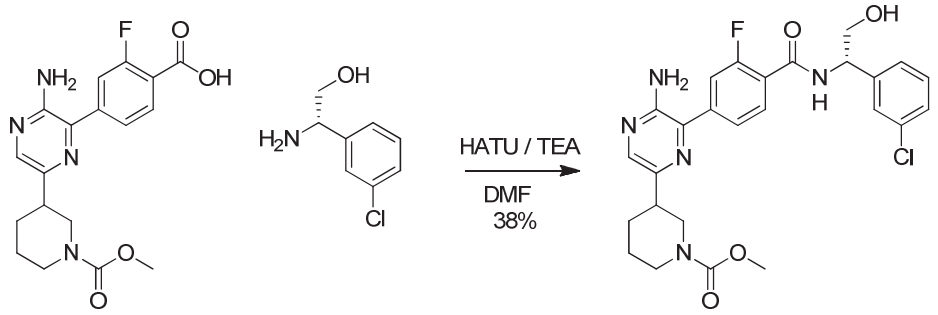
A una mezcla de ácido 4-(6-(1-acetil-piperidin-3-il)-3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (34 miligramos, 0.076 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.5 mililitros), se le agregó (S)-2-amino-2-fenil-etanol (15.62 miligramos, 0.114 milimoles), seguido por HATU (43.3 miligramos, 0.114 milimoles), y DIEA (0.066 mililitros, 0.379 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con N,N-dimetil-formamida, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el producto deseado como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (13.9 miligramos, 30 por ciento). LCMS (m/z): 478.2 (MH^+), 0.641 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98-7.97 (m, 2 H) 7.73-7.58 (m, 2 H) 7.47-7.23 (m, 5 H) 5.22 (t, J = 6.06 Hz, 1 H) 4.62-4.37 (m, 1 H) 4.08-3.75 (m, 3 H) 3.27-3.08 (m, 1 H) 3.03-2.71 (m, 2 H) 2.11 (d, J = 11.35 Hz, 3 H) 2.04 (d, J = 8.22 Hz, 1 H) 2.00-1.75 (m, 2 H) 1.73-1.46

(m, 1 H).

Ejemplo 216

3-(5-amino-6-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxilato de metilo

Esquema 107



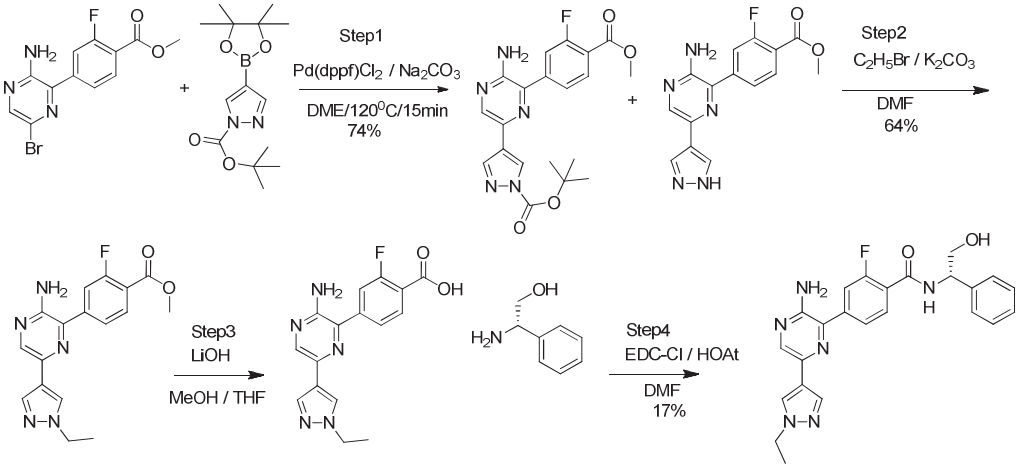
Al ácido 4-(3-amino-6-(1-(metoxi-carbonil)-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (12 miligramos, 0.026 milimoles) (para la síntesis, véase el Ejemplo 35, paso 2) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), se le agregó (S)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etanol (6.60 miligramos, 0.038 milimoles), seguido por HATU (14.63 miligramos, 0.038 milimoles), y DIEA (0.022 mililitros, 0.128 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con N,N-dimetil-formamida, se filtró a través de un filtro de jeringa, y se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el producto deseado como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (6.5 miligramos, 38 por ciento). LCMS (m/z): 528.1/530.1 (MH^+), 0.798 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm7.96-7.80 (m, 2 H) 7.75-7.58 (m, 2 H) 7.50-7.23 (m, 4 H) 5.19 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 4.25-4.01

(m, 2 H) 3.92-3.79 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 3.20 a 2.74 (m, 3 H) 2.08-1.97 (m, 1 H) 1.91-1.73 (m, 2 H) 1.67-1.51 (m, 1 H)

Ejemplo 217

(S)-4-(3-amino-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etilo) benzamida

Esquema 108



Paso1. 4-(3-amino-6-(1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato) de metilo

Al 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (Para la síntesis, véase el Ejemplo 34, paso 2) (100 miligramos, 0.307 milimoles) en DME (3 mililitros), y carbonato de sodio 2 M (0.75 mililitros, 1.5 milimoles), se le agregó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terbutilo (90 miligramos, 0.307 milimoles), seguido por un aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (25.04 miligramos, 0.031 milimoles). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se

separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El residuo procedió al siguiente paso sin purificación (90 miligramos, 74 por ciento, 80 por ciento de pureza). LCMS (m/z): 314.1 (MH^+), 0.595 minutos.

Paso 2. 4-(3-amino-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

Al 4-(3-amino-6-(1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (45 miligramos, 0.115 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros), se le agregó carbonato de potasio (47.6 miligramos, 0.345 milimoles), seguido por bromo-etano (0.017 mililitros, 0.230 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Las mezclas de reacción se dividieron entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 60 por ciento de EtOAc (conteniendo el 10 por ciento de MeOH) / heptano), para proporcionar el producto deseado (25 miligramos, 64 por ciento, 80 por ciento de pureza). LCMS (m/z): 342.0 (MH^+), 0.73 minutos.

Paso 3. Ácido 4-(3-amino-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

Al 4-(3-amino-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (25 miligramos, 0.073 milimoles) en metanol (MeOH) (1 mililitro), y tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), se le agregó LiOH 1 M (0.220 mililitros, 0.2 20 milimoles). La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 4 con HCl 2 N. El producto se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los materiales orgánicos combinados extraídos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. El residuo procedió al siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 328.1 (MH^+), 0.607 minutos.

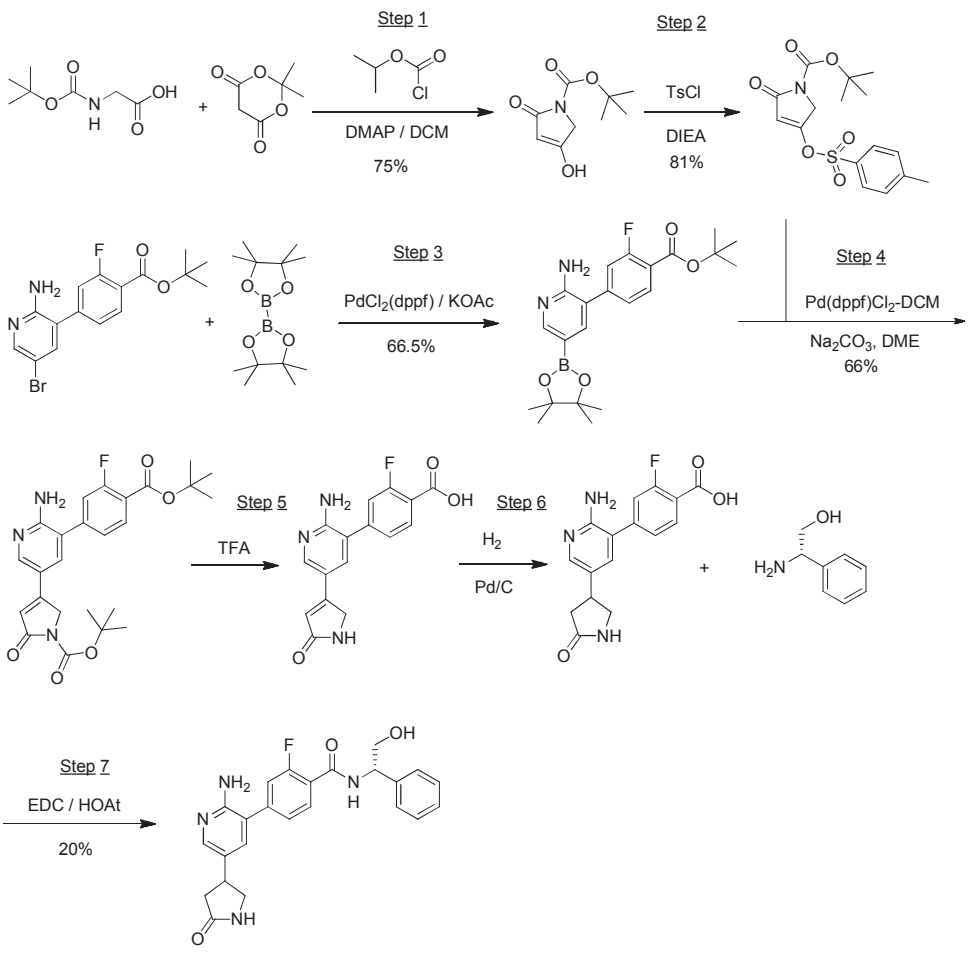
Paso 4. (S)-4-(3-amino-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etilo) benzamida

Al ácido 4-(3-amino-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (25 miligramos, 0.076 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), se le agregó EDC.HCl (21.96 miligramos, 0.115 milimoles), seguido por HOAt (15.60 miligramos, 0.115 milimoles), (S)-2-amino-2-fenil-etanol (15.92 miligramos, 0.092 milimoles), y DIEA (0.040 mililitros, 0.229 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con N,N-dimetil-formamida (DMF), y se filtró a través de un filtro de jeringa,. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el producto deseado como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (9.1 miligramos, 17 por ciento). LCMS (m/z): 447.2 (MH^+), 0.699 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.67-8.41 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.78 (t, J = 7.63 Hz, 1 H), 7.67-7.53 (m, 2 H), 7.40-7.09 (m, 5 H), 5.21-5.03 (m, 1 H), 4.13 (q, J = 7.30 Hz, 2 H), 3.86-3.65 (m, 2 H), 1.39 (t, J = 7.24 Hz, 3 H).

Ejemplo 218

Síntesis de 4-(2-amino-5-(5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Esquema 109



Paso 1. 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo

Al Boc-Gly-OH (1 gramo, 5.71 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (12 mililitros), bajo una atmósfera de N_2 a 0°C, se le agregaron DMAP (1.743 gramos, 14.27 milimoles), y ácido de Meldrum (0.987 gramos, 6.85 milimoles). A una solución de cloro-formato de isopropilo

(8.56 mililitros, 8.56 milimoles) se le agregó tolueno por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con $KHSO_4$ al 15 por ciento dos veces, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se absorbió en 50 mililitros de EtOAc, y se puso a reflujo durante 1 hora. Después de que se evaporaron los materiales volátiles, el producto crudo se trituró con EtOAC y el sólido resultante se filtró y se secó, para proporcionar un sólido amarillo (75 por ciento). LCMS (m/z): 200.1 (MH^+), 0.504 minutos.

Paso 2. 2-oxo-4-(tosiloxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo

Al 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo (680 miligramos, 3.41 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (12 mililitros), se le agregaron DIEA (1.192 mililitros, 6.83 milimoles), y cloruro de tosilo (651 miligramos, 3.41 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 50 por ciento de EtOAc / heptano). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron y se secaron para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.98 gramos, 81 por ciento). LCMS (m/z): 354.1 (MH^+), 0.97 minutos; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 (d, J = 8.22 Hz, 2 H) 7.54 (d, J = 7.83 Hz, 2 H)

5.77 (s, 1 H) 4.33 (s, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 1.41 (s, 9 H).

Paso 3. 4-(2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

Al 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (400 miligramos, 1.089 milimoles) en DME (12 mililitros), se le agregaron 4,4,4',4',5,5,5'-heptametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano) (523 miligramos, 2.179 milimoles), acetato de potasio (321 miligramos, 3.27 milimoles), y $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (89 miligramos, 0.109 milimoles). La mezcla de reacción se purgó con N_2, y se calentó en un frasco para microondas en un bloque de calentamiento a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se absorbió en éter y se sonicó durante 10 minutos, y el sólido negro se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar el producto como un sólido amarillo claro (300 miligramos, 66.5 por ciento). LCMS (m/z): 333.2 (MH^+), 0.672 minutos (para el ácido borónico).

Paso 4. 4-(6-amino-5-(4-(terbutoxi-carbonil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo

Al 4-(2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (158 miligramos, 0.382 milimoles) en DME (3 mililitros), y carbonato de sodio (0.509 mililitros, 1.019 milimoles), se le agregaron 2-oxo-4-(tosiloxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo (90 miligramos, 0.255 milimoles), y $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (41.6 miligramos, 0.051 milimoles). La mezcla de

reacción se calentó en microondas a 90°C durante 30 minutos. La LCMS mostró que quedaba material de partida. Se agregaron más catalizadores, y se calentó nuevamente a 90°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea utilizando del 0 al 50 por ciento de EtOAc (conteniendo el 10 por ciento de MeOH) / heptano), para proporcionar el producto como un sólido amarillo (66 por ciento). LCMS (m/z): 470.2 (MH^+), 0.846 minutos.

Paso 5. Ácido 4-(2-amino-5-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico

Al 4-(6-amino-5-(4-(terbutoxi-carbonil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo (158 miligramos, 0.337 milimoles), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2 mililitros, 26.0 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se agregó tolueno, los solventes volátiles se evaporaron. El producto crudo se utilizó para el siguiente paso. LCMS(m/z): 314.2 (MH^+), 0.382 minutos.

Paso 6. Ácido 4-(2-amino-5-(5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico

Al ácido 4-(2-amino-5-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico (100 miligramos, 0.319 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros), bajo una atmósfera de N_2, se le agregó Pd-C (67.9 miligramos, 0.064 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 24 horas bajo un globo de H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó. El producto crudo procedió al siguiente paso. LCMS(m/z): 316.2 (MH^+), 0.338 minutos.

Paso 7. (+/-)-4-(2-amino-5-(5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

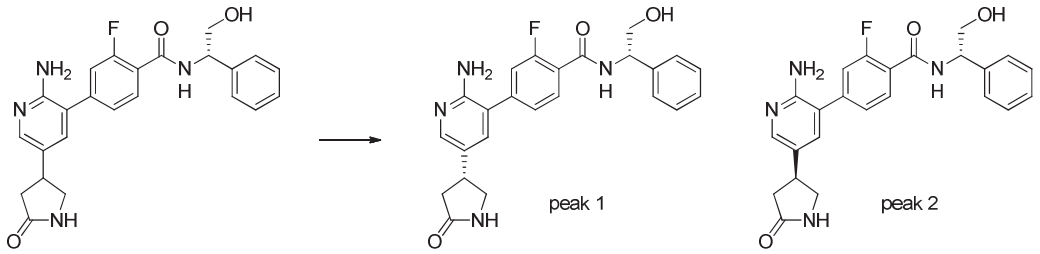
Al ácido 4-(2-amino-5-(5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico (30 miligramos, 0.076 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), se le agregaron (S)-2-amino-2-fenil-etanol (12.53 miligramos, 0.091 milimoles), EDC-HCl (21.89 miligramos, 0.114 milimoles), HOAt (15.54 miligramos, 0.114 milimoles), y DIEA (0.040 mililitros, 0.228 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con N,N-dimetil-formamida (DMF) y se purificó directamente mediante HPLC de preparación, para proporcionar la (+/-)-4-(2-amino-5-(5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (20.2 por ciento). LCMS (m/z): 435.2 (MH^+), 0.476 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.88 (s, 1 H), 7.84-7.74 (m, 2 H), 7.38-7.30 (m, 4 H), 7.27 (t, J = 7.43 Hz, 2 H), 7.22-7.13 (m, 1 H), 5.18-5.05 (m,1 H), 3.85-3.56 (m, 4 H), 3.39 -3.26(m, 1 H), 2.62 (dd, J = 16.82, 8.61 Hz, 1 H), 2.48-2.33 (m, 1 H).

Ejemplos 219 y 220

Síntesis de 4-(2-amino-5-((R)-5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida, y 4-(2-amino-5-((S)-5-

oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Esquema 110

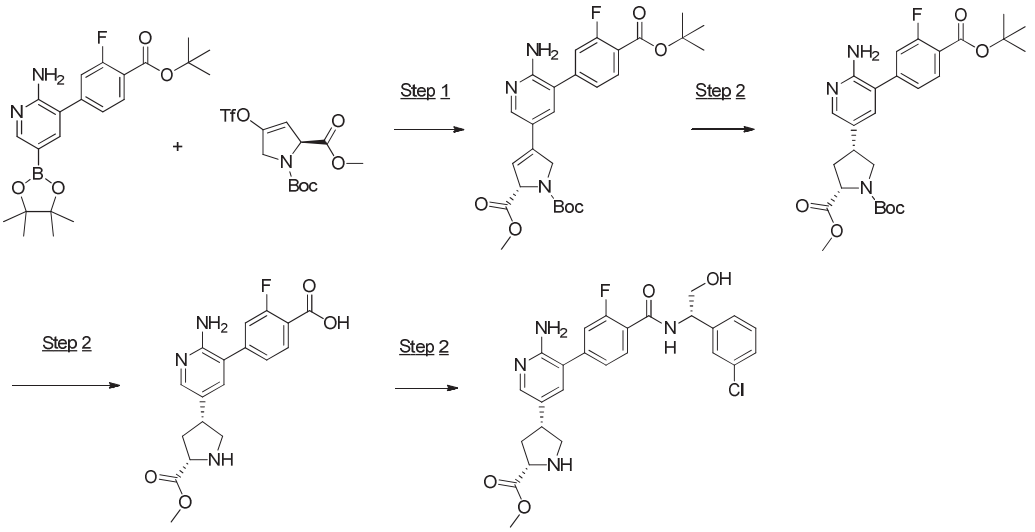


La (+/-)-4-(2-amino-5-(5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida se resolvió mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral (columna Quiral Pak 5 micras C10 = AD-H, 4.6 x 100 milímetros), 5 mililitros/minuto, metanol (MeOH) = 50 por ciento). El compuesto polar (pico 1) se obtuvo a temperatura ambiente = 1.36 minutos (24.5 por ciento). LCMS (m/z): 435.2 (MH^+), 0.485 minutos. El compuesto menos polar (pico 2) se obtuvo a temperatura ambiente = 2.20 minutos (22 por ciento). LCMS (m/z): 435.2 (MH^+), 0.482 minutos. La estereoquímica absoluta sobre la lactama cíclica fue arbitrariamente asignada.

Ejemplo 221

Síntesis de (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-2-carboxilato de metilo

Esquema 111



Paso 1. (S)-2-metil-4-(6-amino-5-(4-(terbutoxi-carbonil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de 1-terbutilo

Una mezcla de 4-(2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (400 miligramos, 0.966 milimoles), (S)-2-metil-4-(((trifluoro-metil)-sulfonil)-oxi)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de 1-terbutilo (1.087 gramos, 2.90 milimoles, $Pd(PPh_3)_4$ (112 miligramos, 0.097 milimoles), y carbonato de cesio (1.258 gramos, 3.86 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), y agua (2 mililitros), se desgasificó, entonces se calentó con microondas hasta 90°C durante 10 minutos hasta completarse, la reacción se diluyó con acetato de etilo. Los materiales orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (del 20 al 90 por ciento de acetato de etilo/heptano), para proporcionar el (S)-2-metil-4-(6-amino-5-(4-(terbutoxi-carbonil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-1H-pirrol-

1,2(2H,5H)-dicarboxilato de 1-terbutilo (470 miligramos, 95 por ciento). LCMS (m/z): 514.3 (MH^+), 0.92 minutos.

Paso 2. (2S,4R)-2-metil-4-(6-amino-5-(4-(terbutoxi-carbonil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutilo

Una solución desgasificada de (S)-2-metil-4-(6-amino-5-(4-(terbutoxi-carbonil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de 1-terbutilo (470 miligramos, 0.915 milimoles) en metanol (MeOH) (40 mililitros) se trató con Pd/C al 10 por ciento en peso (3.214 gramos, 3.02 milimoles). El sistema se desgasificó nuevamente, entonces se cargó con 1 atmósfera de hidrógeno durante la noche. Al completarse, la reacción se desgasificó, entonces se trató con gas de amoníaco, y luego se filtró sobre Celite. La torta se volvió a formar en una pasta acuosa en metanol (MeOH), se trató con gas de amoníaco, y se filtró para recuperar el producto adicional. El proceso se repitió hasta que ya no se eluyó producto adicional a partir de la torta del filtro. Los materiales orgánicos combinados se concentraron, para proporcionar el (2S,4R)-2-metil-4-(6-amino-5-(4-(terbutoxi-carbonil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutilo (300 miligramos, 64 por ciento). LCMS (m/z): 516.1 (MH^+), 0.89 minutos.

Paso 3. Ácido 4-(2-amino-5-((3R,5S)-5-(metoxi-carbonil)-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico - 2TFA

Una solución de (2S,4R)-2-metil-4-(6-amino-5-(4-(terbutoxi-carbonil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutilo (300 miligramos, 0.58 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (6

mililitros) se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (3 mililitros). Después de 1 hora, la reacción se concentró, entonces el residuo se convirtió en una pasta acuosa en benceno, se sonicó, y entonces se concentró, para proporcionar el ácido 4-(2-amino-5-((3R,5S)-5-(metoxi-carbonil)-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico - 2TFA (345 miligramos, 100 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 360.2 (MH^+), 0.34 minutos.

Paso 4. (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-2-carboxilato de metilo

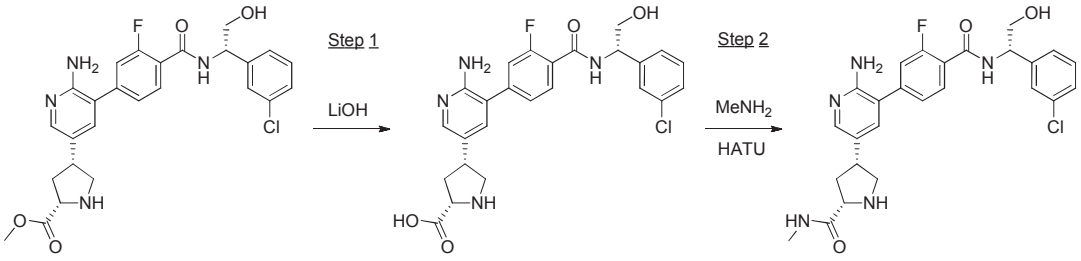
Una mezcla de ácido 4-(2-amino-5-((3R,5S)-5-(metoxi-carbonil)-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico - 2TFA (35 mili-gramos, 0.060 milimoles), HATU (34 miligramos, 0.089 milimoles), y DIEA (0.104 mililitros, 0.596 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros) se trató con (S)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etanol (51 miligramos, 0.348 milimoles). Al completarse, la reacción se lavó con agua y salmuera, entonces se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC de preparación en fase inversa, para proporcionar el (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-2-carboxilato de metilo (4.2 miligramos, 9 por ciento). LCMS (m/z): 513.2, 515.2 (MH^+), 0.58 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.97 - 7.86 (m, 3H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 5.19 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 7.63, 10.76 Hz, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 6H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 2.87 (td, J = 6.90, 13.21

Hz, 1H), 2.33 -2.21 (m, 1H).

Ejemplos 222 y 223

Síntesis de ácido (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-2-carboxílico y (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-2-carboxilato de metilo

Esquema 112



Paso 1. Ácido (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-2-carboxílico

Una solución de (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-2-carboxilato de metilo (120 miligramos, 0.234 milimoles) en metanol (MeOH) (4 mililitros) se trató con una solución acuosa de LiOH 1.0 M (0.468 mililitros), entonces se calentó hasta 70°C. Después de 1 hora, la reacción se concentró, entonces se disolvió en agua (2 mililitros), y se trató con HCl acuoso 1.0 N (0.468 mililitros). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, entonces se secó sobre $MgSO_4$

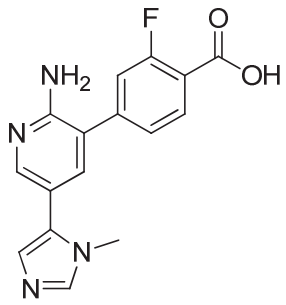
y se concentró, para proporcionar el producto crudo (97 miligramos, 57 por ciento). Una porción de este material se purificó mediante HPLC de preparación en fase inversa, proporcionando el ácido (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-2-carboxílico. LCMS (m/z): 499.1/501.1 (MH^+), 0.49 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 - 8.64 (m, 1H), 7.75 - 7.87 (m, 4H), 7.31 - 7.38 (m, 4H), 7.24 - 7.29 (m, 3H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 5.07 - 5.14 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.63, 9.98 Hz, 1H), 3.64 - 3.83 (m, 4H), 3.52 - 3.62 (m, 1H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 2.72 -2.81 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.15 (td, J = 10.42, 13.21 Hz, 1H).

Paso 2. (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-2-carboxilato de metilo

Una solución de ácido (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-2-carboxílico (25 miligramos, 0.050 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros) se trató en secuencia con una solución 2.0 M de metil-amina en tetrahidrofurano (THF) (1.25 mililitros, 2.5 milimoles), y HATU (95 miligramos, 0.25 milimoles). Después de 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. Los materiales orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron, para proporcionar el (2S,4R)-4-(6-amino-5-(4-(((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-2-

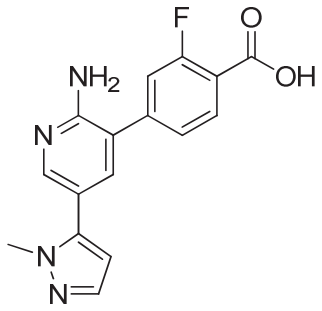
carboxilato de metilo después de la purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (1.8 miligramos, 5 por ciento). LCMS (m/z): 512.2, 514.2 (MH^+), 0.54 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) □δ□ppm 8.64 - 8.73 (m, 1H), 7.84 - 7.96 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 5.16 - 5.24 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 7.83, 10.17 Hz, 1H), 3.75 - 3.92 (m, 2H), 3.60 - 3.72 (m, 1H), 2.78 -2.89 (m, 3H).

Síntesis de ácido 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico



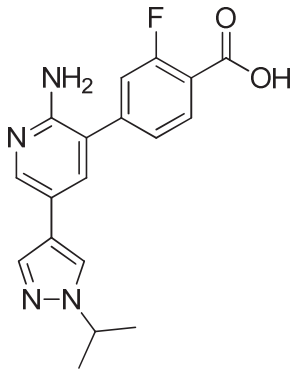
Siguiendo los pasos 4 y 5 en el esquema 109, utilizando 5-bromo-1-metil-1H-imidazol, se obtuvo el ácido 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico. LCMS (m/z): 313.1 (MH^+), 0.3 minutos.

Síntesis de ácido 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico



Siguiendo los pasos 4 y 5 en el esquema 109, utilizando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, se obtuvo el ácido 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico. LCMS (m/z): 313.4 (MH^+), 0.44 minutos.

Síntesis de ácido 4-(2-amino-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico

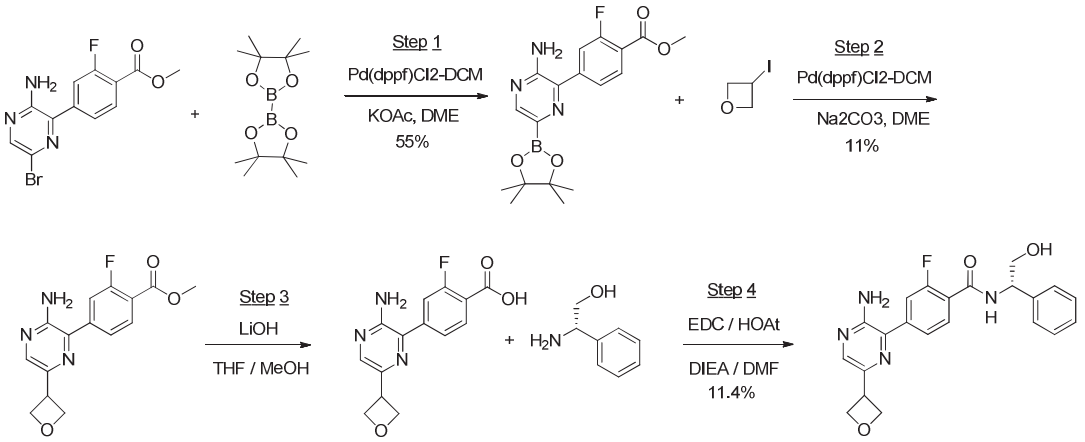


Siguiendo los pasos 4 y 5 en el esquema 109, utilizando 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, se obtuvo el ácido 4-(2-amino-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico. LCMS (m/z): 341 (MH^+), 0.56 minutos.

Ejemplo 224

Síntesis de (S)-4-(3-amino-6-(oxetan-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Esquema 113



Paso 1. 4-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

Al 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (400 miligramos, 1.227 milimoles) en DME (12 mililitros), se le agregaron 4,4,4',4',5,5,5'-heptametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano (589 miligramos, 2.453 milimoles), acetato de potasio (361 miligramos, 3.68 milimoles), y $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (100 miligramos, 0.123 milimoles). La mezcla de reacción se purgó con N_2, y se calentó en microondas a 120°C durante 15 minutos. Las mezclas de reacción se dividieron entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se absorbió en éter y se sonicó durante 20 minutos. El sólido negro se filtró. Al filtrado se le agregó heptano. El precipitado se filtró y se secó, para proporcionar un sólido amarillo claro. (250

miligramos, 54.6 por ciento). LCMS (m/z): 292.2 (MH^+), 0.47 minutos (para el ácido borónico).

Paso 2. 4-(3-amino-6-(oxetan-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

Al 4-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (150 miligramos, 0.402 milimoles) en DME (6 mililitros), y carbonato de sodio (1.5 mililitros, 3.0 milimoles), se le agregaron 3-yodo-oxetano (370 miligramos, 2.01 milimoles), y $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (32.8 miligramos, 0.042 milimoles). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 100°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación para aislar el producto (13.5 miligramos, 11.0 por ciento). LCMS (m/z): 304.2 (MH^+), 0.61 minutos.

Paso 3. Ácido 4-(3-amino-6-(oxetan-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

Al 4-(3-amino-6-(oxetan-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (13 miligramos, 0.043 milimoles) en metanol (MeOH) (1 mililitro), y tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), se le agregó LiOH (0.128 mililitros, 0.128 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Las mezclas de reacción se ajustaron a un pH ácido (pH de aproximadamente 3), y el solvente se evaporó sobre un evaporador giratorio. El producto crudo se destiló azeotrópicamente con tolueno, y se procedió al siguiente paso. LCMS

(m/z): 290.1 (MH^+), 0.46 minutos.

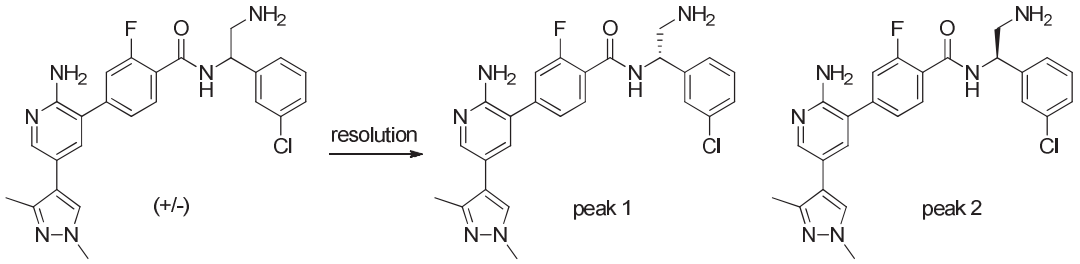
Paso 4. (S)-4-(3-amino-6-(oxetan-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Al ácido 4-(3-amino-6-(oxetan-3-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico - crudo (10 miligramos, 0.035 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), se le agregaron (S)-2-amino-2-fenil-etanol (14.22 miligramos, 0.104 milimoles), DIEA (0.030 mililitros, 0.173 milimoles), EDC (13.25 miligramos, 0.069 milimoles), y aza-HOBt (7.06 miligramos, 0.052 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el producto deseado como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (11.5 por ciento). LCMS (m/z): 409.2 (MH^+), 0.597 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.92-7.82 (m, 2H) 7.78-7.64 (m, 2 H) 7.48-7.32 (m, 5 H) 7.23 - 7.31-7.23 (m, 1 H) 5.28-5.17 (m, 1 H) 5.03-4.90 (m, 5 H) 4.47-4.34 (m, 1 H)3.96-3.76 (m, 3 H).

Ejemplos 225, 226, y 227

Síntesis de (+/-)-N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzamida

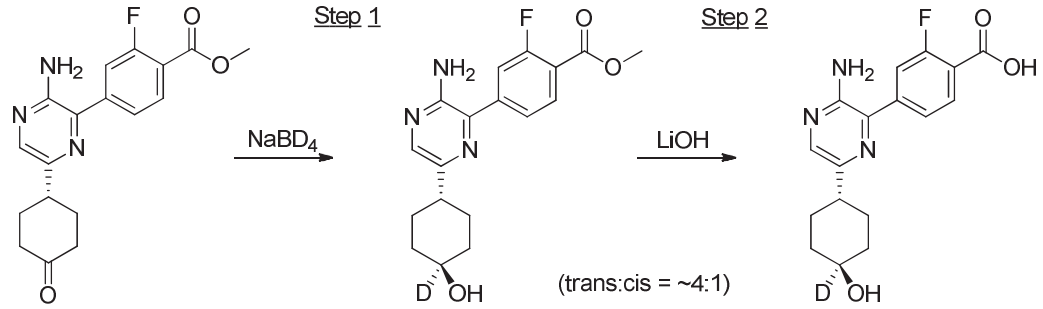
Esquema 114



Siguiendo los pasos 1 y 2 en el esquema 82, los pasos 5 y 6 en el esquema 102, utilizando (+/-)-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo, se obtuvo la (+/-)-N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzamida. LCMS (m/z): 479.3 (MH^+), 0.54 minutos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.16 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.47 - 7.18 (m, 7H), 5.23 (m, 1H), 4.58 (bs, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.36 (s, 3H). La mezcla racémica se resolvió mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral (columna Chiralpak AD, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros), 5 mililitros/minuto, EtOH+DEA al 0.1 por ciento = 30 por ciento). El enantiómero polar, (S)-N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzamida, se obtuvo a temperatura ambiente = 2.6 minutos. LCMS (m/z): 479.1 (MH^+), 0.57 minutos. El enantiómero menos polar, (R)-N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzamida, se obtuvo a temperatura ambiente = 3.22 minutos. LCMS (m/z): 479.1 (MH^+), 0.57 minutos. La estereoquímica absoluta se asignó basándose en los datos bioquímicos y en el modelo de referencia.

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-deuterido-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico ácido

Esquema 115



Paso 1. 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-deuterido-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

Una solución de 4-(3-amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de etilo (98 miligramos, 0.285 milimoles) en metanol (MeOH) (1.903 mililitros), y tetrahidrofurano (THF) (0.952 mililitros) se enfrió a -78°C. A esto, se le agregó lentamente $NaBD_4$ (32.4 miligramos, 0.856 milimoles) en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se apagó con una solución de NH_4Cl, seguido entonces por una solución de Na_2CO_3, y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-deuterido-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-

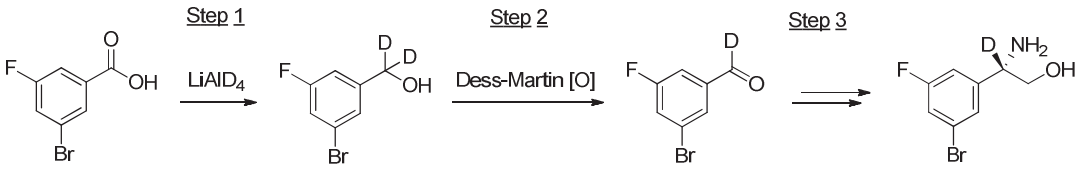
benzoato de metilo crudo (81.4 miligramos, trans:cis = aproximadamente 4:1, 82 por ciento), el cual se utilizó para el siguiente paso. LCMS (m/z): 347.1 (MH^+), 0.61 minutos (mayor, *trans*), y 0.64 minutos (*cis*).

Paso 2. Ácido 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-deuterido-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

A una solución de 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-deuterido-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (81 miligramos, 0.234 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1559 microlitros), y metanol (MeOH) (780 microlitros), se le agregó LiOH (solución 1M) (421 microlitros, 0.421 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que el pH se ajustó a 5, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se filtró, y se concentró al vacío. El ácido 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-deuterido-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico crudo (99 por ciento) se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 333.1 (MH^+), 0.47 minutos (mayor, trans), y 0.51 minutos (cis).

Síntesis de (S)-2-amino-2-deuterido-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etanol

Esquema 116



Paso 1. (3-bromo-5-fluoro-fenil)-1,1-di-deuterido-metanol

El ácido 3-bromo-5-fluoro-benzoico (5.3 gramos, 24.20 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (81 mililitros). A esto, se lel agregó $LiAlD_4$ (1.102 gramos, 29.0 milimoles), a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se agregaron 1.1 mililitros de agua, seguidos por 1.1 mililitros de NaOH al 15 por ciento y 3.2 mililitros de agua. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se filtró a través de Celite, y se enjuagó con Et_2O, el filtrado se concentró, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 30 por ciento de EtOAc/heptano), para proporcionar el (3-bromo-5-fluoro-fenil)-1,1-di-deuterido-metanol (MeOH) en 64 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 232.0 (MNa^+), 0.69 minutos.

Paso 2. 3-bromo-5-fluoro-benzaldehído-d1

El (3-bromo-5-fluoro-fenil)-1,1-di-deuterido-metanol (MeOH) (3.2 gramos, 15.4 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (51.5 mililitros), y se enfrió a 0°C. Se agregó peryodinano Dess-Martin (9.83 gramos, 23.18 milimoles) a la mezcla de reacción, la cual se agitó a 0°C durante 3 horas. Se agregó una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ / $NaHCO_3$ (8:1) a la mezcla, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo entonces con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo se

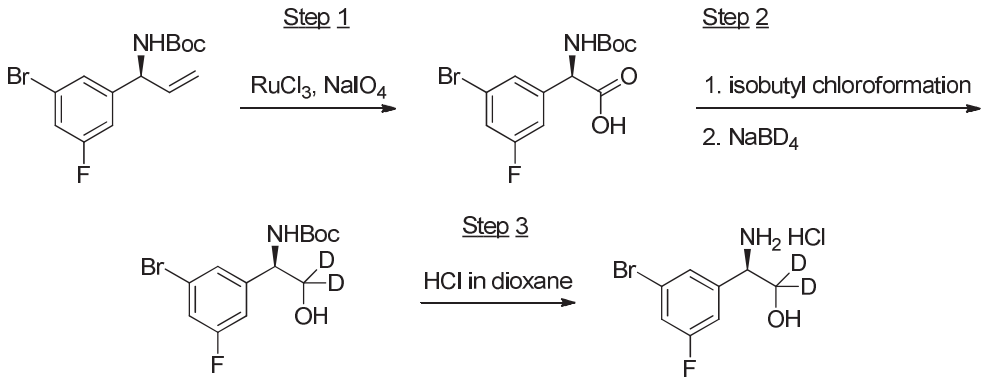
purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea para proporcionar el 3-bromo-5-fluoro-benzaldehído-d1 como un sólido blanco (2.6 gramos, 82 por ciento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.83 (s, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H).

Paso 3. (S)-2-amino-2-deuterido-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etanol

Siguiendo los pasos 4 a 9 en el esquema 74, utilizando el 3-bromo-5-fluoro-benzaldehído-d1, se obtuvo el (S)-2-amino-2-deuterido-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etanol como una sal de HCl. LCMS (m/z): 235.0/237.0 (MH^+), 0.40 minutos.

Síntesis de clorhidrato de (R)-2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2,2-di-deuterido-etanol

Esquema 117



Paso 1. Ácido (R)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-acético

Una solución de (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)alil)-carbamato de terbutilo (1.235 gramos, 3.74 milimoles) en CCl_4 (4 mililitros), acetonitrilo (4 mililitros), y agua (6 mililitros), se trató con peryodato de sodio (1.680 gramos, 7.85 milimoles), y $RuCl_3$ (16 miligramos,

0.075 milimoles). Después de 1 hora, la reacción estaba completa. La reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Los materiales orgánicos se lavaron con salmuera, entonces se filtraron sobre Celite, y se concentraron. The producto crudo se volvió a disolver en benceno, entonces se filtró y se concentró nuevamente para proporcionar el ácido (R)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-acético crudo (1.30 gramos, 99 por ciento de rendimiento), el cual se utilizó directamente. LCMS (m/z): 348.2 (MH^+), 0.52 minutos.

Paso 2. (R)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-2,2-deuterido-etil)-carbamato de terbutilo

Una solución a -10°C del ácido (R)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-acético (1.30 gramos, 3.73 milimoles) en DME (6 mililitros) se trató con N-metil-morfolina (0.431 mililitros, 3.92 milimoles). Después de 5 minutos, la reacción se trató con cloro-formato de isobutilo (0.515 mililitros, 3.92 milimoles). Después de 5 minutos adicionales, la reacción se filtró, y la torta se lavó con DME (4 mililitros). Los materiales orgánicos combinados se trataron con una solución de $NaBD_4$ (0.251 gramos, 5.97 milimoles) en agua (1 mililitro). Al completarse, la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Los materiales orgánicos se lavaron con salmuera, y entonces se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El material crudo se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título, (R)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-2,2-deuterido-etil)-carbamato de terbutilo (55 miligramos, 4.4 por ciento

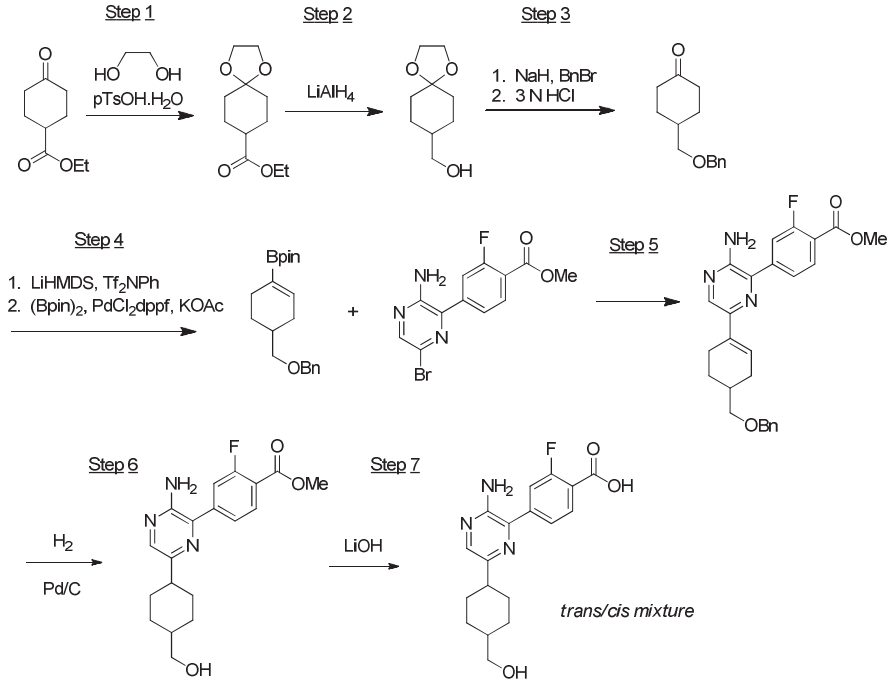
de rendimiento). LCMS (m/z): 337.3 (MH^+), 1.03 minutos.

Paso 3. Clorhidrato de (R)-2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2,2-di-deuterido-etanol

Una solución de (R)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-2,2-deuterido-etil)-carbamato de terbutilo (46 miligramos, 0.137 milimoles) en HCl 4M en dioxano (1368 microlitros) se agitó durante la noche. Los materiales volátiles se removieron al vacío. El producto crudo se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 236/238 (MH^+), 0.4 minutos.

Síntesis de ácido 4-(3-amino-6-(4-(hidroxi-metil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

Esquema 118



Paso 1. 1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-carboxilato de etilo

El 4-oxo-ciclohexan-carboxilato de etilo (15.01 gramos, 88.16 milimoles) se combinó con etilenglicol (21 mililitros, 4.27 equivalentes), y monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico (0.2 gramos, 0.012 equivalentes) en tolueno anhidro (50 mililitros), y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con éter (200 mililitros), y se lavó con H_2O (2x200 mililitros), bicarbonato de sodio saturado (100 mililitros), y salmuera (80 mililitros). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar 18.15 gramos del cetal de etileno de 4-oxo-ciclohexan-carboxilato de etilo (96 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 214.8 (MH^+), 0.74 minutos.

Paso 2. 1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il-metanol

Se suspendió $LiAlH_4$ (2.51 gramos, 66.3 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (60 mililitros), y entonces se enfrió en un baño de hielo. A la suspensión se le agregó 1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-carboxilato de etilo (11.357 gramos, 53.0 milimoles) disuelto en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros) por goteo, y la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual, la LCMS indicó la reducción completa del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con éter (200 mililitros), y se apagó con 2.5 mililitros de agua, y entonces 5 mililitros de NaOH al 10 por ciento, y luego 7.5 mililitros de agua. A esto, se le agregó $MgSO_4$ anhidro, el cual se agitó entonces durante 30 minutos y se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el producto deseado en un rendimiento cuantitativo.

LCMS (m/z): 173.1 (MH^+), 0.41 minutos.

Paso 3. 4-((benciloxi)-metil)-ciclohexanona

El 1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il-metanol (MeOH) (1.33 gramos, 7.72 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (14 mililitros), y entonces se enfrió a 0°C. A la solución se le agregó NaH (0.402 gramos, 10.04 milimoles) en porciones, y la mezcla se agitó a 10°C durante 1 hora, y entonces se agregó bromuro de bencilo (1.194 mililitros, 10.04 milimoles), y la mezcla se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se apagó con agua, y se extrajo con éter, y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron al vacío, y el producto crudo de 8-((benciloxi)-metil)-1,4-dioxaespiro-[4.5]-decano se disolvió en acetonitrilo (35 mililitros) y agua (25 mililitros), y se trató con HCl 3N (13 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después de lo cual, la LCMS indicó el producto deseado. La mezcla de reacción se apagó con 40 milimoles de NaOH acuoso y entonces se extrajo con EtOAc (200 mililitros), y la capa orgánica se lavó con agua, y se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 50 por ciento de EtOAc/heptano), para proporcionar 1.23 gramos del producto deseado como un jarabe incoloro (73 por ciento). LCMS (m/z): 329.2 (MH^+), 1.33 minutos.

Paso 4. 2-(4-((benciloxi)-metil)-ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El 1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il-metanol (MeOH) (1.23

gramos, 5.63 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (22.5 mililitros), y se enfrió a -78°C. Entonces se agregó por goteo LiHMDS (6.20 mililitros, 6.20 milimoles), y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después de lo cual, se agregó la 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluoro-metil)-sulfonil)-metan-sulfonamida (2.214 gramos, 6.20 milimoles) en una porción, y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. A la mañana siguiente, la mezcla de reacción se apagó con $NaHSO_4$ 1.0 M, y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se dividió entre NaOH/éter, y la capa orgánica se separó y se lavó con NaOH 1.0 M dos veces, y se secó con salmuera y luego con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el producto deseado del trifluoro-metan-sulfonato de 4-((benciloxi)-metil)-ciclohex-1-en-1-ilo en un rendimiento cuantitativo, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. El intermediario de 4-((benciloxi)-metil)-ciclohex-1-en-1-ilo (1,000 miligramos, 2.85 mili-moles), $B_2(PIN)_2$ (1087 miligramos, 4.28 milimoles), $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (233 miligramos, 0.285 milimoles), y KOAc (560 miligramos, 5.71 milimoles), se cargaron en un frasco para microondas, y entonces se agregó dioxano (9.5 mililitros). La mezcla se evacuó y se purgó con N_2 y entonces se calentó a 100°C durante 22 minutos en microondas. La mezcla cruda se diluyó con éter y agua, y la capa orgánica se separó y se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 10 por ciento de EtOAc/heptanos), para proporcionar el producto deseado (51

por ciento). LCMS (m/z): 219.2 (MH^+), 0.88 minutos.

Paso 5. 4-(3-amino-6-(4-((benciloxi)-metil)-ciclohex-1-en-1-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

El 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (343 miligramos, 1.051 milimoles), 2-(4-((benciloxi)-metil)-ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (414 miligramos, 1.261 milimoles), y el aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (86 miligramos, 0.105 milimoles), se colocaron en un frasco para microondas, y entonces se agregó DME (3.5 mililitros). Entonces se agregó Na_2CO_3 2.0 M (1261 microlitros, 2.52 milimoles), y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno, y entonces se calentó a 115°C durante 30 minutos, después de lo cual, la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua, y la capa orgánica se separó y se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 100 por ciento de EtOAc/heptano), para proporcionar 381 miligramos del producto deseado como un sólido amarillo (81 por ciento). LCMS (m/z): 448.2 (MH^+), 1.16 minutos.

Paso 6. 4-(3-amino-6-(4-(hidroxi-metil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

El 4-(3-amino-6-(4-((benciloxi)-metil)-ciclohex-1-en-1-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (381 miligramos, 0.851 mili-moles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), y entonces se agregó metanol (MeOH) (15 mililitros), y luego se agregó Pd-C (10 por ciento wet) (550 miligramos, 0.517 milimoles). La mezcla se puso al vacío y

se purgó con hidrógeno, y este ciclo se repitió tres veces, y entonces finalmente bajo hidrógeno durante la noche. Después de 14 horas, la LCMS indicó la saturación de alqueno pero solamente una desprotección parcial del bencilo y, por consiguiente, se agregó más Pd-C (al 10 por ciento húmedo) (700 miligramos), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 5 horas, después de lo cual, se observó la desprotección completa del bencilo. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar 215.6 miligramos del producto deseado como una mezcla de diaestereómeros (*cis/trans* no especificados) (70 por ciento). LCMS (m/z): 360.2 (MH^+), 0.71, 0.72 minutos.

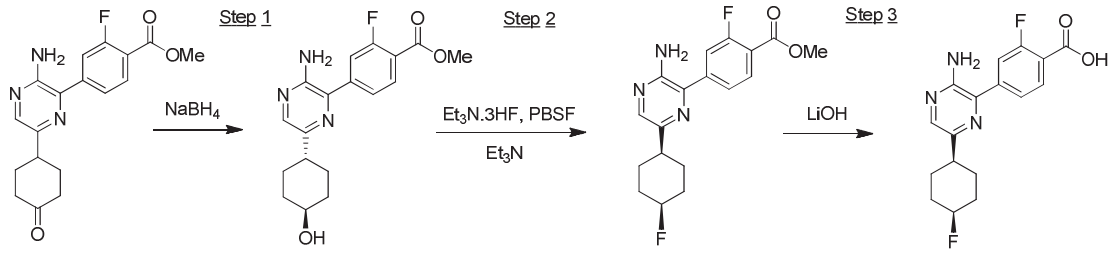
Paso 7. (S)-4-(3-amino-6-(4-(hidroxi-metil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

El 4-(3-amino-6-(4-(hidroxi-metil)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (215.6 miligramos, 0.600 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), y entonces se agregó metanol (MeOH) (3 mililitros), y luego se agregó LiOH 1.0 M (2400 microlitros, 2.400 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a la mañana siguiente, la LCMS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y entonces se destiló azeotrópicamente con tetrahidrofurano (THF) dos veces (10 mililitros cada uno), y entonces se acidificó con 1.5 mililitros de HCl 4.0 N en dioxano, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (5 mililitros), y se llevó hasta el siguiente paso como tal. LCMS (m/z): 346.2 (MH^+), 0.57, 0.58

minutos.

Síntesis de ácido 4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

Esquema 119



Paso 1. 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

El 4-(3-amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (401.4 miligramos, 1.169 milimoles) se suspendió en metanol (MeOH), y se enfrió a 0°C. A la mezcla se le agregó $NaBH_4$ (133 miligramos, 3.51 milimoles) disuelto en metanol (MeOH) (5 mililitros), y la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos, después de lo cual, la reacción estuvo completa La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y $NaHCO_3$ saturado y la capa orgánica se lavó con agua dos veces y se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar 339.4 miligramos del producto deseado (84 por ciento). LCMS (m/z): 346.2 (MH^+), 0.63 minutos.

Paso 2. 4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-

fluoro-benzoato de metilo

Un matraz que contenía una solución de 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (339.4 miligramos, 0.983 milimoles) en acetonitrilo (3.2 mililitros) se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo/salmuera y fluoruro de perfluoro-butanosulfonilo (530 microlitros, 2.95 milimoles), seguido por trifluorhidrato de trietil-amina (480 microlitros, 2.95 milimoles), y se agregó trietil-amina (1233 microlitros, 8.84 milimoles), y la mezcla de reacción resultante se dejó agitándose a 0°C durante 90 minutos. Después del tiempo transcurrido, la LCMS indicó una proporción de eliminación contra el producto deseado de 2.5:1. La mezcla de reacción se apagó con agua, y se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica extraída, se lavó con agua dos veces y se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar la mezcla del producto crudo, la cual se pasó por cromatografía cuidadosamente (del 0 al 60 por ciento de EtOAc/heptano), para proporcionar 67.5 miligramos del producto deseado. (19.8 por ciento). LCMS (m/z): 348.2 (MH^+), 0.86 minutos.

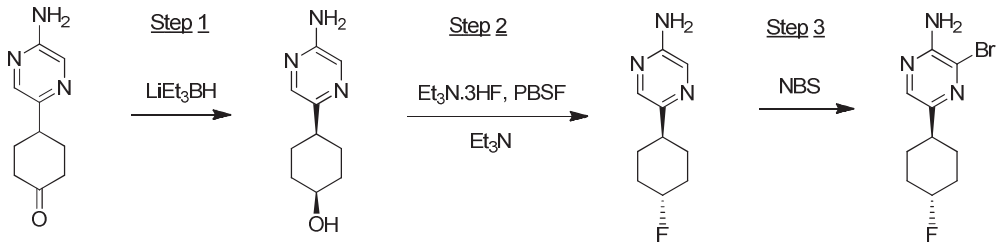
Paso 3. Ácido 4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

El 4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (67.5 miligramos, 0.194 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), y metanol (MeOH) (1 mililitro), y se le agregó entonces LiOH 1.0M (0.777 mililitros, 0.777 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente.

Después de 1 hora, la LCMS indicó la formación del ácido deseado. LCMS (m/z): 334.2 (MH^+), 0.70 minutos.

Síntesis de 3-bromo-5-((1r,4r)-4-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-amina

Esquema 120



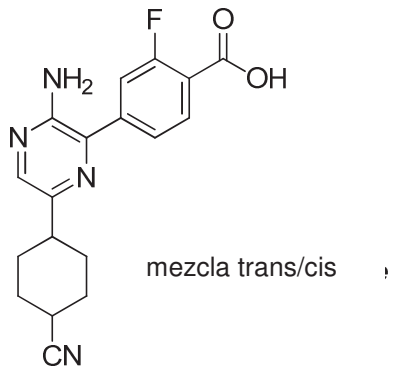
Paso 1. (1s,4s)-4-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohexanol

La 4-(5-amino-pirazin-2-il)-ciclohexanona (1.049 gramos, 5.48 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), y se enfrió a 0°C. Se agregó L-Selectrida (12.06 mililitros, 12.06 milimoles) por goteo, y la mezcla se agitó durante 20 minutos, después de lo cual, la reacción estuvo completa. La mezcla de reacción se apagó con NaOH 5N (40 milimoles), y entonces metanol (MeOH) (5 mililitros). La mezcla de reacción se diluyó con 2-metil-tetrahidrofurano y la capa acuosa separada y la capa orgánica se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto deseado en una proporción cis/trans de 95:5, entonces se trituraron con éter para obtener 586.3 miligramos de un precipitado amarillo pálido como el producto deseado (55 por ciento). LCMS (m/z): 194.1 (MH^+), 0.32 minutos.

Pasos 2 y 3. 3-bromo-5-((1r,4r)-4-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-amina

Siguiendo el paso 2 y 3 en el Esquema 119, se obtuvo 3-bromo-5-((1r,4r)-4-fluoro-ciclohexil)-pirazin-2-amina. LCMS (m/z): 276.0 (MH^+), 0.81 minutos.

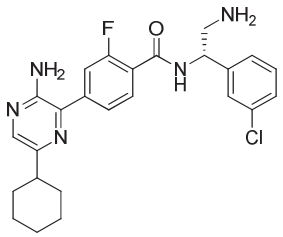
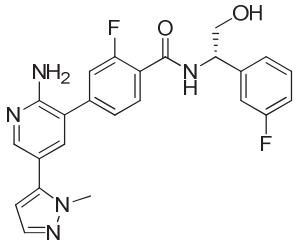
Síntesis de ácido 4-(3-amino-6-(4-cianociclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

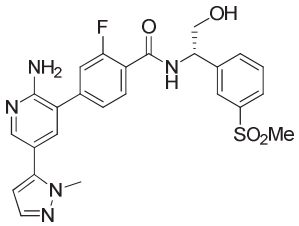


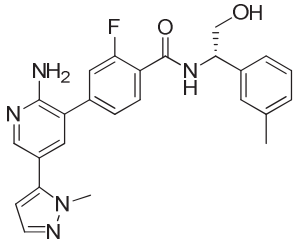
Siguiendo los pasos 4 a 7 en el Esquema 118, se obtuvo el ácido 4-(3-amino-6-(4-cianociclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico. LCMS (m/z): 341.2 (MH^+), 0.64, 0.66 minutos (trans, cis).

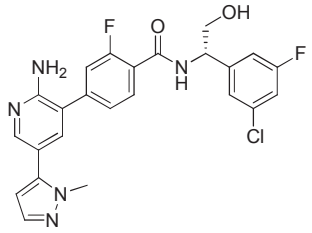
Tabla 5

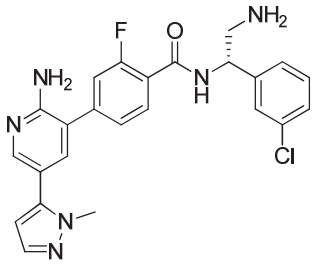
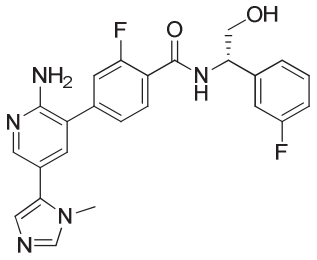
Compuestos preparados usando el Método 3 descrito anteriormente.

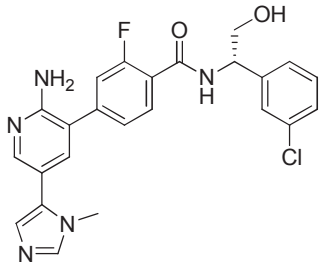
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
228		(S)-N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-ciclohexil-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	468.2	0.8	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 - 7.7 (m, 2 H), 7.62 (m, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 5.4 (m, 1 H), 3.38 (m. 2 H), 2.56 (m, 1 H), 1.79 (m, 4 H), 1.64 (m, 1 H), 1.48 - 1.33 (m, 4 H), 1.33 (m, 1 H).
229		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-	450.2	0.62	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.91 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz,

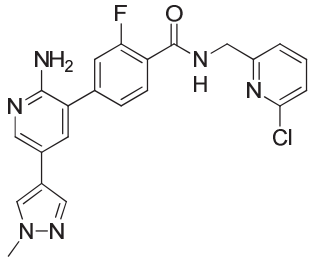
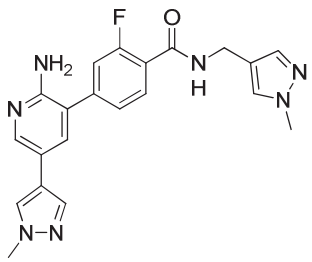
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		(1-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida			1 H), 7.53 - 7.43 (m, 2 H), 7.43 - 7.34 (m, 1 H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.02 (dt, J = 2.2, 8.5 Hz, 1 H), 6.51 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.23 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 3.96 - 3.89 (m, 3 H), 3.90 - 3.80 (m, 2 H)
230		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-(3-(metil-	510.3	0.51	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.95 - 7.87 (m, 2 H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz,

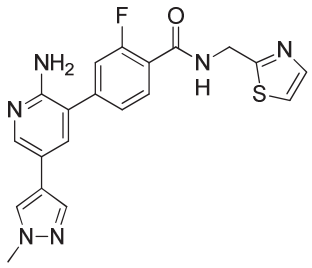
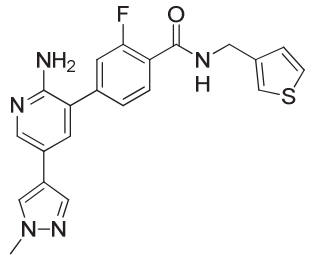
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		sulfonil)-fenil)-etil)-benzamida			1 H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.52 - 7.44 (m, 2 H), 6.50 (s, 1 H), 5.31 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.00 - 3.86 (m, 5 H), 3.12 (s, 3 H)
231		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-(m-tolil)-etil)-benzamida	446.3	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.91 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.52 - 7.40 (m, 2 H), 7.28 - 7.13 (m, 3 H), 7.10 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 6.51 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.24 - 5.15 (m, 1 H), 3.95 - 3.89 (m, 3 H),

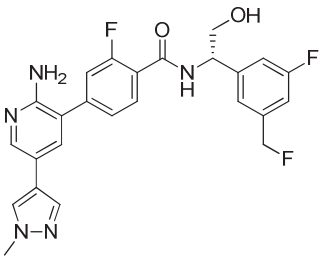
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					3.89 - 3.74 (m, 2 H)
232		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	484.2	0.66	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.91 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.56 - 7.45 (m, 3 H), 7.30 (s, 1 H), 7.18 - 7.10 (m, 2 H), 6.50 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.18 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.90 - 3.81 (m, 2 H).

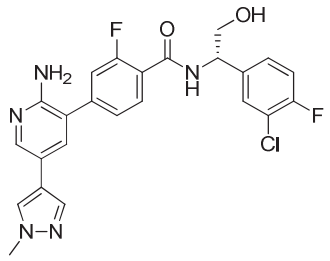
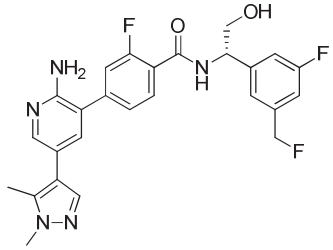
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
233		(S)-N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzamida	465.2	0.55	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 - 7.98 (m, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 2H), 7.50 - 7.25 (m, 7H), 6.45 - 6.32 (m, 1H), 5.46 - 5.30 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 - 3.28 (m, 2H)
234		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-	450.3	0.49	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.43 - 7.32 (m, 3 H), 7.32 - 7.23

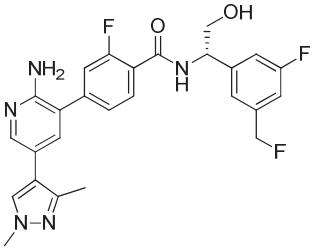
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		etil)-benzamida			(m, 1 H), 7.19 - 7.12 (m, 2 H), 7.08 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 6.92 (dt, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1 H), 3.83 - 3.71 (m, 5 H)
235		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	466.4	0.55	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1 H), 8.66 (br. s., 1 H), 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.50 - 7.40 (m, 3 H), 7.40 - 7.25 (m, 3 H), 5.20 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 3.95 - 3.81 (m, 5 H)

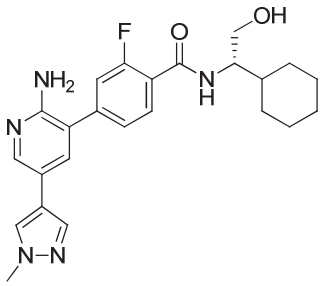
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
236		4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-((6-cloro-piridin-2-il)-metil)-2-fluoro-benzamida	437.2	0.62	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 - 8.12 (m, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 7.99 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.81 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.54 - 7.44 (m, 2 H),7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H).
237		4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-	406.3	0.47	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.15 (q, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 7.94 - 7.87 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.53 - 7.42 (m, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.87

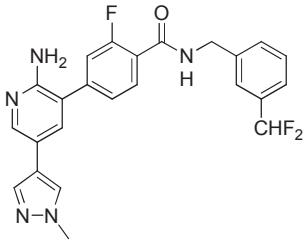
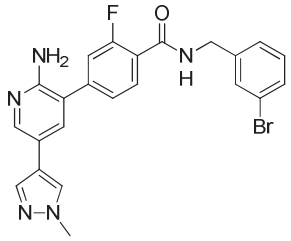
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		benzamida			(s, 3 H)
238		4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(tiazol-2-il-metil)-benzamida	409.2	0.49	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.75 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 7.52 - 7.43 (m, 2 H), 4.92 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H)
239		4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(tiofen-3-	408.2	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.94 - 7.84 (m, 2 H), 7.48 - 7.37 (m, 3 H),

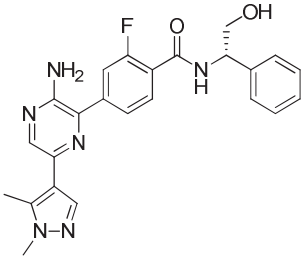
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		il-metil)-benzamida			7.31 (br. s., 1 H), 7.13 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H)
240		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	482.2	0.6	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (q, J = 2.1 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.23 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.82 (m, 2H)

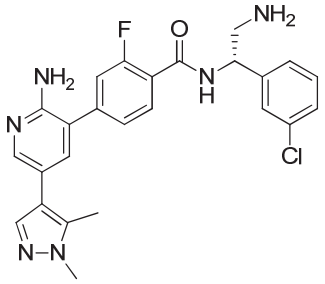
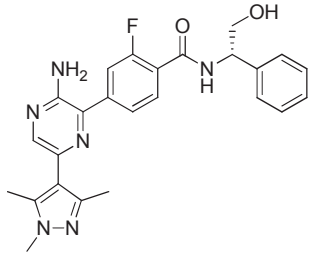
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
241		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	484.1	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0, 7.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.23 - 5.15 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 2H)
242		(S)-4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-	496.2	0.60	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 0.5H), 7.49

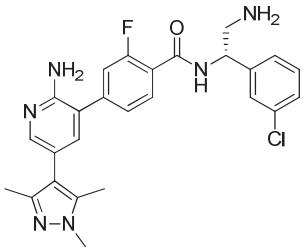
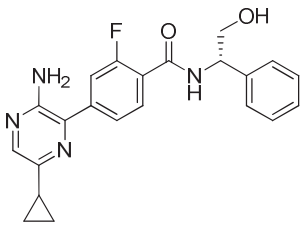
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		(1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida			(s, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 0.5H), 7.30 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)
243		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-	496.2	0.61	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.8 Hz, 1H),

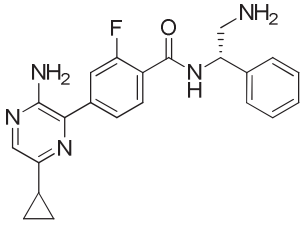
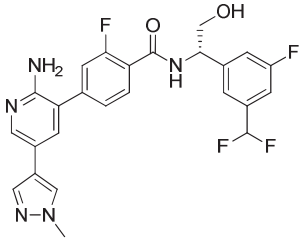
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida			7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.23 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.86 - 3.84 (m, 3H), 2.36 (s, 3H)
244		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	438.6	0.65	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 1.94 -1.74 (m, 4H), 1.74 -1.64 (m, 2H), 1.38 -1.08 (m, 5H)

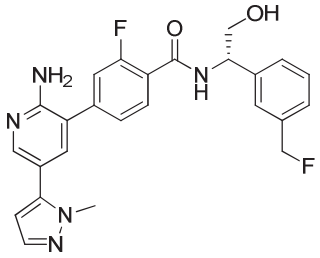
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
245		4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(3-(difluoro-metil)-bencil)-2-fluoro-benzamida	452.1	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 7.38 - 7.51 (m, 4H), 6.59 - 6.92 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)
246		4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(3-bromo-bencil)-2-	480/ 482	0.72	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (d, J = 3.52 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 - 7.51

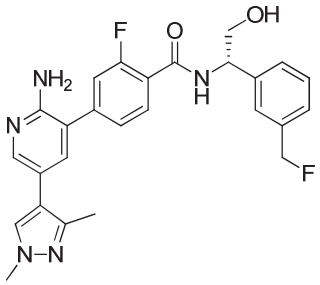
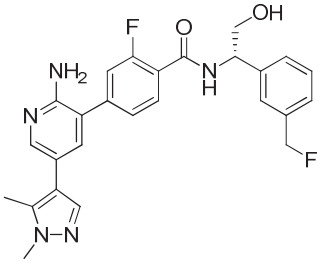
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
		fluoro-benzamida			(m, 3H), 7.37 (d, J = 7.43 Hz, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 1H), 4.60 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)
247		(S)-4-(3-amino-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	447.1	0.67	N/ A

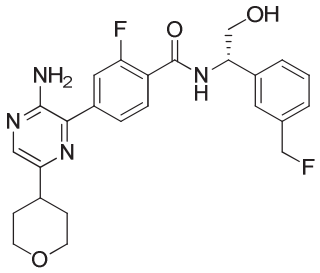
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
248		(S)-N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzamida	478.95	0.58	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) d 7.93 - 7.77 (m, 3H), 7.60 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 5H), 5.47 - 5.33 (m, 1H), 3.82 - 3.68 (m, 3H), 3.47 - 3.30 (m, 2H), 2.39 -2.24 (m, 3H)
249		(S)-4-(3-amino-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-	461.1	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) d 8.01 (s, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.34 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 5.20 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 0.32

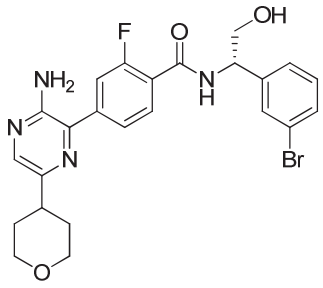
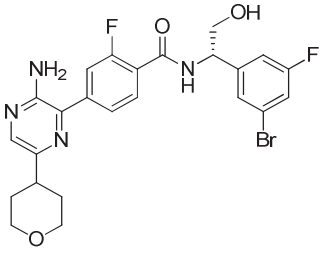
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		etil)-benzamida			(s, 3 H)
250		(S)-N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(2-amino-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzamida	493.3	0.56	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 6H), 5.45 - 5.30 (m, 1H), 3.67 (s,3H), 3.46 - 3.30 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)
251		(S)-4-(3-amino-6-ciclopropil-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-	393.1	0.71	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 - 7.71 (m, 2 H), 7.56 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.36 - 7.15 (m, 5 H), 5.11 (m, 1 H), 3.76 (m, 2 H),

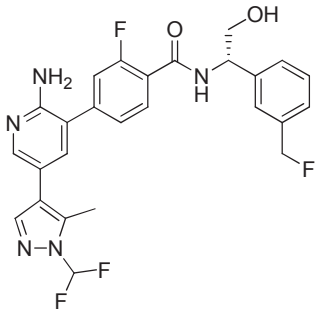
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fenil-etil)-benzamida			1.94 (m, 1 H), 0.82 (m, 4 H)
252		(S)-N-(2-amino-1-fenil-etil)-4-(3-amino-6-ciclo-propil-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida	392.2	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 - 7.75 (m, 2 H), 7.58 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.43 - 7.26 (m, 5 H), 5.39 (m, 1 H), 3.36 (m, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 0.81 (m, 4 H)
253		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-(di-fluoro-metil)-5-fluoro-	500.1	0.65	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.49 (t, J-56 Hz, 1H), 5.39

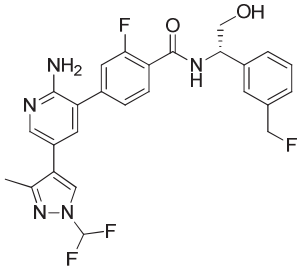
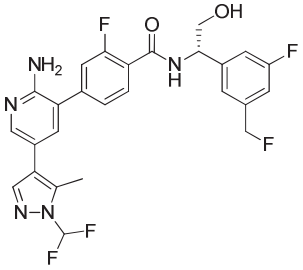
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			(s, 2H), 5.17 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (m, 2H)
254		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	464.2	0.56	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.77 - 8.61 (m, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 1H), 7.57 - 7.35 (m, 6H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 6.54 - 6.43 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 2 H)

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
255		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	478.3	0.58	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.69 (m, 1H), 8.02 (m, 7H), 7.97 (m, 7H), 7.56 - 7.38 (m, 6H), 7.33 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
256		(S)-4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-	478.2	0.58	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.60 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 5H),

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fluoro-N-(1-(3-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida			7.24 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)
257		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(1-(3-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	469.2	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.69 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.73 - 7.58 (m, 2H), 7.56 - 7.38 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 1.97 -1.78 (m, 4H)

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
258		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	515.2/ 517.1	0.71	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.86 (m, 2H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.56 - 7.38 (m, 3H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 1.97 -1.78 (m, 4H)
259		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-bromo-5-fluoro-	533.2/ 535.1	0.74	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.86 (m, 2H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.38 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 5.17 (m, 1H),

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			4.04 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 1.97 -1.79 (m, 4H)
260		(S)-4-(2-amino-5-(1-(difluoro-metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	514.3	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.93 (m, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.74 (s, 1H). 7.45 (t, J = 60 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 5.28 (d, J = 48 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.46 (s, 3H)

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
261		(S)-4-(2-amino-5-(1-(difluoro-metil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	514.2	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.2 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.4 - 7.28 (m, 5H), 7.32 (t, J = 60, 1H), 7.23 (m, 1H), 5.28 (d, J = 48 Hz, 2H), 5.15 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)
262		(S)-4-(2-amino-5-(1-(difluoro-metil)-5-metil-1H-pirazol-4-	532.3	0.66	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.93 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (t, J = 56 Hz,

Paso 2. 5-(2-(tiometil)-etil)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo

Al metan-sulfonato de 2-(5-(bis-(terbutoxi-carbonil)-amino)-pirazin-2-il)-etilo (540 miligramos, 1.293 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (7 mililitros), se le agregó tiometóxido de sodio (408 miligramos, 5.82 milimoles), y se agitó a 85°C durante 3 horas, seguido por LCMS. La reacción se dejó enfriar, se agregaron 200 mililitros de acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se extrajo y se lavó con agua (3 veces), una solución de sal saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de un tapón de gel de sílice de 2 centímetros, y se inundó con acetato de etilo. El solvente se concentró hasta obtener una masa constante, para dar 294 miligramos del producto deseado como la base libre, la cual se utilizó como tal (84 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 270.4 (MH^+), 0.84 minutos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 2.99-3.08 (m, 2H), 2.79-2.94 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

Paso 3. 5-(2-(metil-sulfonil)-etil)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo

Al 5-(2-(tiometil)-etil)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo (292 miligramos, 1.084 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), se le agregó el 40 por ciento (3.5 mililitros) de una solución recién hecha de mCPBA (972 miligramos, 4.34 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (8.7 mililitros) con agitación a temperatura ambiente, seguido por LCMS. Después de 30 minutos, se agregó otro 15 por ciento (1.3 mililitros de la solución de mCPBA anterior), y se agitó durante 30 minutos, seguido por LCMS. Entonces se agregó otro 5 por ciento

(0.044 mililitros de la solución de mCPBA anterior), y se agitó durante 30 minutos más. La reacción fue seguida por LCMS. A la reacción se le agregaron 200 mililitros de acetato de etilo y un exceso de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se extrajo y se lavó nuevamente con bicarbonato de sodio saturado, agua (3 veces), se filtró, y se concentró hasta obtener una masa constante, para dar 320 miligramos del producto deseado, el cual se utilizó como tal (98 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 302.1 (MH^+), 0.62 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 3H), 1.55 (s, 9H).

Paso 4. 5-(2-(metil-sulfonil)-etil)-pirazin-2-amina

Al 5-(2-(metil-sulfonil)-etil)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo (320 miligramos, 1.062 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (6 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2.5 mililitros, 32.4 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró hasta obtener una masa constante. El producto se convirtió en la base libre utilizando carbonato en un soporte sólido (2.5 gramos a 0.8 milimoles/gramo con 6 mililitros de acetonitrilo) y se agitó durante 5 minutos. El soporte sólido se filtró y se inundó con acetonitrilo. El producto se concentró hasta obtener una masa constante, para dar el producto deseado, el cual se utilizó como tal; rendimiento cuantitativo asumido (1.062 milimoles). LCMS (m/z): 202.1 (MH^+), 0.20 minutos.

Paso 5. 3-bromo-5-(2-(metil-sulfonil)-etil)-pirazin-2-amina

A la 5-(2-(metil-sulfonil)-etil)-pirazin-2-amina (213 miligramos, 1.06 milimoles) en acetonitrilo (6 mililitros), se le agregó NBS (179 miligramos, 1.007 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró hasta obtener un residuo. Al producto crudo se le agregó acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio saturado, agua (2 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta obtener una masa constante, para dar 210 miligramos del producto deseado como la base libre, la cual se utilizó como tal (71 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 280.0/282.0 (MH^+), 0.38 minutos.

Paso 6. 4-(3-amino-6-(2-(metil-sulfonil)-etil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

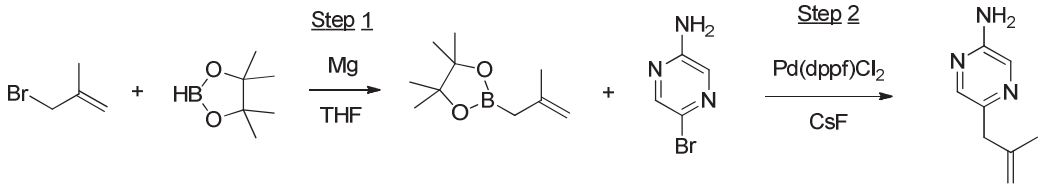
A la 3-bromo-5-(2-(metil-sulfonil)-etil)-pirazin-2-amina (126 miligramos, 0.405 milimoles), se le agregaron N-bencil-2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida (144 miligramos, 0.405 milimoles), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (33.1 miligramos, 0.040 milimoles), DME (1.5 mililitros), y entonces una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0.607 mililitros, 1.214 milimoles). La reacción se pasó por microondas a 125°C durante 12 minutos, seguidos por LCMS. A la reacción se le agregaron 5 mililitros de DME y 5 mililitros de MeOH, se filtró, y se concentró hasta obtener un residuo. El producto crudo se disolvió en 2.5 mililitros de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se filtró, se purificó mediante HPLC de preparación y se liofilizó hasta obtener la sal de ácido trifluoro-acético (TFA). A la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) se le agregaron 200

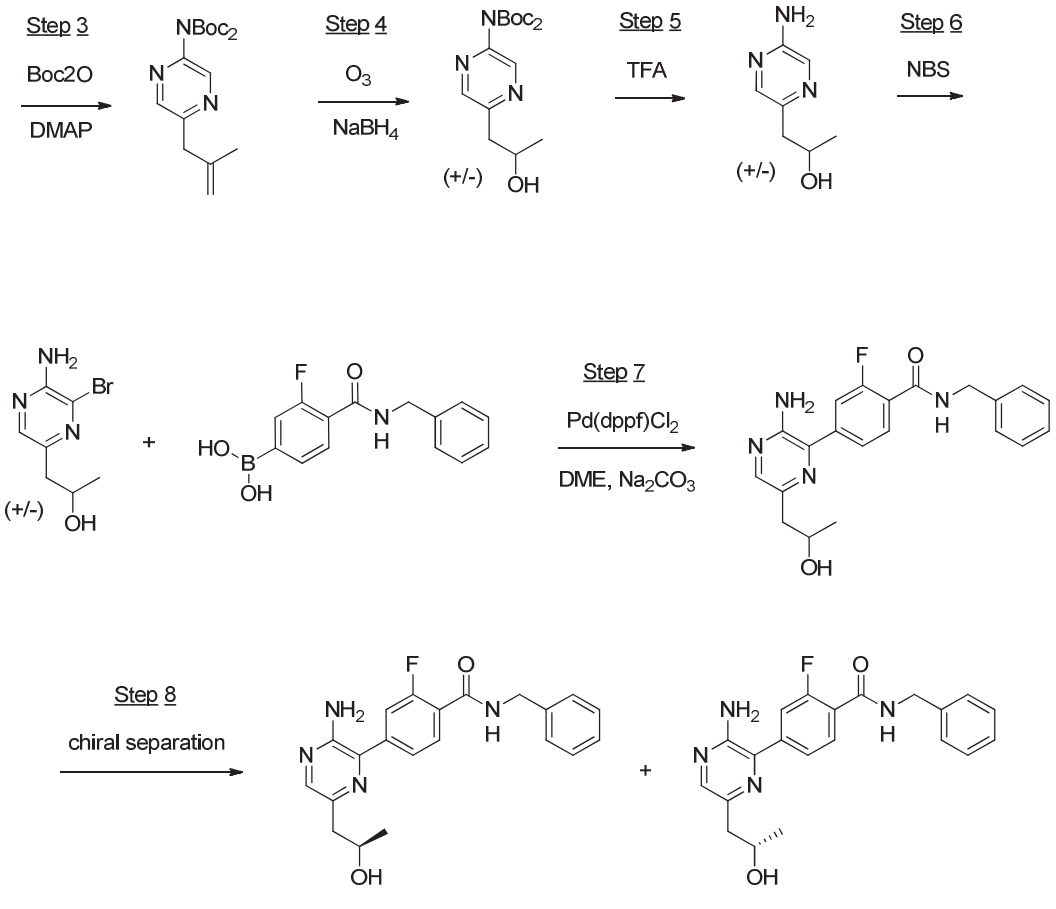
mililitros de acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio saturado (3 veces), agua (3 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta obtener una masa constante, para dar 59 miligramos del producto deseado de la 4-(3-amino-6-(2-(metil-sulfonil)-etil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida como la base libre en un 34 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 429.2 (MH^+), 0.65 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 11.7, 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.42 (m, 4H), 7.20-7.28 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.18 (dd, J = 9.0, 6.7 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H).

Ejemplos 22, 23, y 24

Síntesis de (+/-)-4-(3-amino-6-(2-hidroxi-propil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida, (R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxi-propil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida, y (S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxi-propil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

Esquema 42





Paso 1. 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-alil)-1,3,2-dioxaborolano

A una suspensión de hojuelas de magnesio (1.139 gramos, 46.9 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (65.1 mililitros), se le agregó 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5.67 mililitros, 39.1 milimoles), a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregó lentamente 3-bromo-2-metil-prop-1-eno (3.97 mililitros, 39.1 mili-moles); después de 30 minutos, se agregó más 3-bromo-2-metil-prop-1-eno (3.97 mililitros, 39.1 milimoles); la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron heptanos,

seguidos por HCl 1N. La mezcla de reacción se extrajo entonces con heptanos. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró, para proporcionar el 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-alil)-1,3,2-dioxaborolano. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.67 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 1.77 (s, 3 H), 1.34 -1.20 (m, 12 H).

Paso 2. 5-(2-metil-alil)-pirazin-2-amina

A una solución de 5-bromo-pirazin-2-amina (1 gramo, 5.75 milimoles) se le agregaron 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-alil)-1,3,2-dioxaborolano (1.360 gramos, 7.47 milimoles), aducto de $PdCl_2$(dppf)-DCM (0.469 gramos, 0.575 milimoles), CsF (2.62 gramos, 17.24 milimoles), y se purgó con nitrógeno a través de la misma. La mezcla de reacción se agitó a 100°C en un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en HCl 1N (10 mililitros). La capa acuosa se retroextrajo con EtOAc, La capa acuosa entonces se neutralizó a un pH = 8, entonces se extrajo con EtOAc 3 veces. La capa orgánica entonces se secó y se concentró. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso. LCMS (m/z): 150.5 (MH^+), 0.28 minutos.

Paso 3. N,N-(5-(2-metil-alil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo

A una solución de 5-(2-metil-alil)-pirazin-2-amina (235 miligramos, 1.575 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5.2 mililitros), se le agregó Boc_2O (731 microlitros, 3.15 milimoles), seguido por DMAP (385 miligramos, 3.15 milimoles). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. A la reacción se le agregaron 30 mililitros de dicloro-metano (DCM), y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 veces), agua (1 vez), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta obtener un residuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con el 0 al 30 por ciento de acetato de etilo y heptano, para proporcionar 250 miligramos del producto. LCMS (m/z): 350.1 (MH^+), 1.12 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.45 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.41 - 8.33 (m, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 1.43 (s, 18 H).

Paso 4. (+/-)-N,N-(5-(2-hidroxi-propil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo

El N,N-(5-(2-metil-alil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo (120 miligramos, 0.343 milimoles) en metanol (MeOH) (6.8 mililitros) se enfrió a -78°C; se burbujeó ozono a través del mismo durante 6 minutos. Entonces se purgó con nitrógeno a través del mismo durante 5 minutos. Se agregó lentamente $NaBH_4$ (39.0 miligramos, 1.030 milimoles) en metanol (MeOH) (5 mililitros). La mezcla de reacción se dejó regresar a la temperatura ambiente. Después de 1 hora, se agregó lentamente NH_4Cl saturado. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 354.1 (MH^+), 0.84 minutos.

Paso 5. (+/-)-1-(5-amino-pirazin-2-il)-propan-2-ol

Al (+/-)-N,N-(5-(2-hidroxi-propil)-pirazin-2-il)-carbamato de

diterbutilo (110 miligramos, 0.311 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3.11 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (1 mililitro, 12.98 milimoles); la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se co-evaporó con tolueno. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 154.1 (MH^+), 0.24 minutos.

Paso 6. (+/-)-1-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propan-2-ol

A una solución de (+/-)-1-(5-amino-pirazin-2-il)-propan-2-ol (47 miligramos, 0.307 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3.0 mililitros), se le agregó NBS (49.1 miligramos, 0.276 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. Después de apagarse con $NaHCO_3$ saturado, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc 3 veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 234. 0 (MH^+), 0.40 minutos.

Paso 7. (+/-)-4-(3-amino-6-(2-hidroxi-propil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

A una solución de (+/-)-1-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propan-2-ol (30 miligramos, 0.129 milimoles) en DME (970 micro-litros), se le agregaron ácido 4-(bencil-carbamoil)-3-fluoro-fenil-borónico (31.8 miligramos, 0.116 milimoles), aducto de $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (10.56 miligramos, 0.013 milimoles), y Na_2CO_3 2M (323 microlitros). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 10 minutos en microondas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La

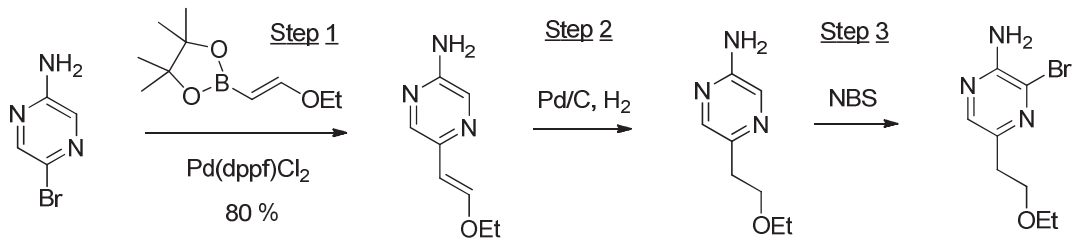
fase orgánica se secó y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación. La fracción pura se combinó y se desalinizó para proporcionar la (+/-)-4-(3-amino-6-(2-hidroxi-propil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida. LCMS (m/z): 381.2 (MH^+), 0.67 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 - 7.81 (m, 2 H), 7.66 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 1.6, 11.7 Hz, 1 H), 7.43 - 7.31 (m, 4 H), 7.31 - 7.19 (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.16 - 4.04 (m, 1 H), 2.79 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3 H).

Paso 7. (R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxi-propil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida, y (S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxi-propil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida

La (+/-)-4-(3-amino-6-(2-hidroxi-propil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida racémica se resolvió mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral (columna Chiralpak AD, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros), metanol + DEA al 0.1 por ciento = 40 por ciento, 5 mililitros/minuto). El enantiómero polar, (R)-4-(3-amino-6-(2-hidroxi-propil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida, se obtuvo a temperatura ambiente = 1.39 minutos. LCMS (m/z): 381.2 (MH^+), 0.67 minutos. El enantiómero menos polar, (S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxi-propil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida, se obtuvo a temperatura ambiente = 1.97 minutos. LCMS (m/z): 381.2 (MH^+), 0.67 minutos. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Síntesis de 3-bromo-5-(2-etoxi-etil)-pirazin-2-amina

Esquema 43



Paso 1. (E)-5-(2-etoxi-vinil)-pirazin-2-amina

A una solución de 5-bromo-pirazin-2-amina (200 miligramos, 1.149 milimoles) en DME (2874 microlitros), se le agregaron (E)-2-(2-etoxi-vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (341 miligramos, 1.724 milimoles), aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (94 miligramos, 0.115 milimoles), y Na_2CO_3 2M (958 microlitros). La mezcla de reacción se agitó a 130°C en un reactor de microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con EtOAc, el filtrado se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces, la capa orgánica combinada se secó y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para dar la (E)-5-(2-etoxi-vinil)-pirazin-2-amina. LCMS (m/z): 166.1(MH^+), 0.41 minutos.

Paso 2. 5-(2-etoxi-etil)-pirazin-2-amina

A una solución de (E)-5-(2-etoxi-vinil)-pirazin-2-amina (75 miligramos, 0.454 milimoles) en etanol (4.54 mililitros), se le agregó Pd/C (48.3 miligramos, 0.454 milimoles). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celite, y se lavó con

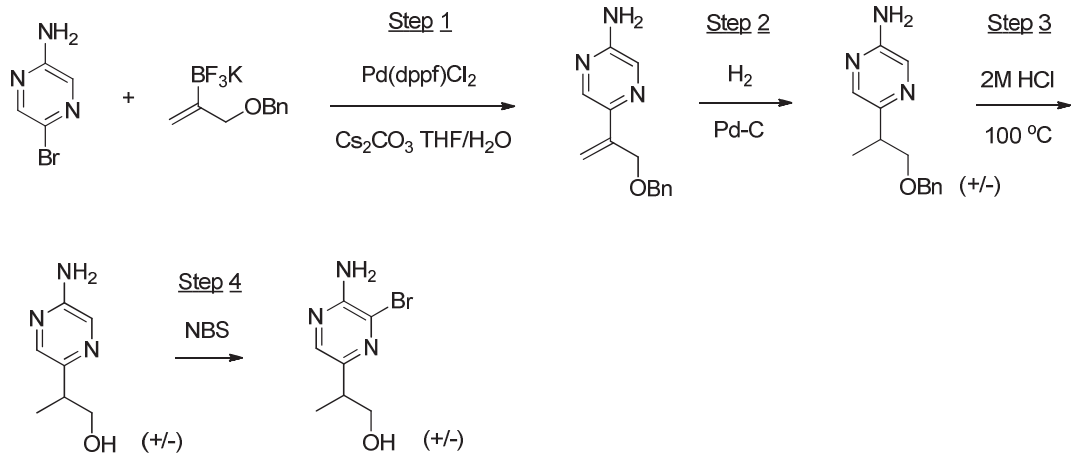
metanol (MeOH) y EtOAc, entonces se concentró. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 168.1 (MH^+), 0.33 minutos.

Paso 3. 3-bromo-5-(2-etoxi-etil)-pirazin-2-amina

A una solución de 5-(2-etoxi-etil)-pirazin-2-amina (45 miligramos, 0.269 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (897 microlitros), se le agregó NBS (43.1 miligramos, 0.242 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. Después de apagarse con $NaHCO_3$ saturado, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc 3 veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 246.0 (MH^+), 0.59 minutos.

Síntesis de (+/-)-2-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propan-1-ol

Esquema 44



Paso 1. 5-(3-(benciloxi)-prop-1-en-2-il)-pirazin-2-amina

A una solución de 5-bromo-pirazin-2-amina (200 miligramos, 1.149 milimoles) se le agregaron (3-(benciloxi)-prop-1-en-2-il)-trifluoro-borato de potasio (350 miligramos, 1.379 milimoles), aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (94 miligramos, 0.115 milimoles), Cs_2CO_3 (1124 miligramos, 3.45 milimoles). Se purgó a través de Nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C en un baño de aceite durante 6 horas. La mezcla de reacción se dividió entonces entre EtOAc y agua, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para dar la 5-(3-(benciloxi)-prop-1-en-2-il)-pirazin-2-amina en un 61 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 245.2 (MH^+), 0.67 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.26 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 4.3 Hz, 5 H), 5.91 (s, 1 H), 5.44 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H).

Paso 2. (+/-)-5-(1-(benciloxi)-propan-2-il)-pirazin-2-amina

A una solución de 5-(3-(benciloxi)-prop-1-en-2-il)-pirazin-2-amina (91 miligramos, 0.377 milimoles) en metanol (MeOH) (3771 microlitros), se le agregó Pd/C (40.1 miligramos, 0.377 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con metanol (MeOH) y EtOAc. El material crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 244.2 (MH^+), 0.62 minutos.

Paso 3. (+/-)-2-(5-amino-pirazin-2-il)-propan-1-ol

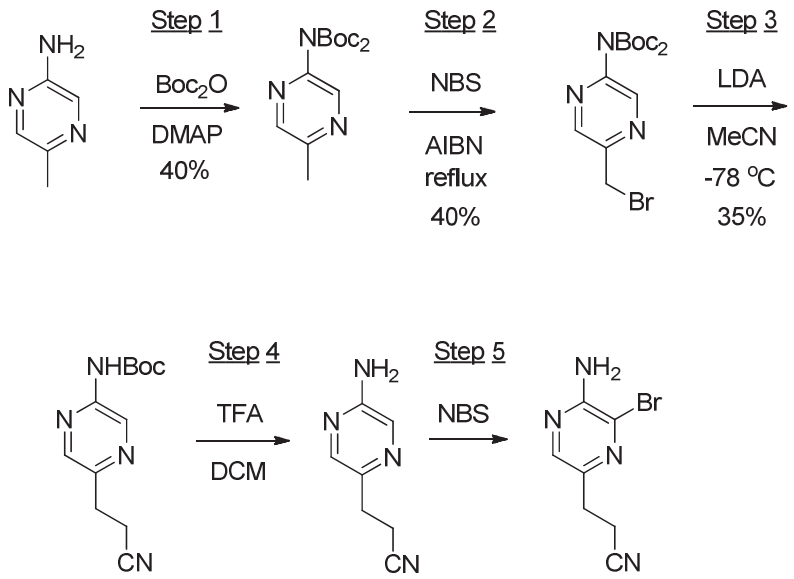
Una solución de 5-(1-(benciloxi)-propan-2-il)-pirazin-2-amina (80 miligramos, 0.329 milimoles) en HCl 1N (1096 microlitros) se calentó en un baño de aceite durante 7 horas, se enfrió, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, y la capa acuosa se concentró hasta la sequedad, para proporcionar el producto crudo como la sal de HCl, y se utilizó en la reacción del siguiente paso. LCMS (m/z): 154.1 (MH^+), 0.26 minutos.

Paso 4. (+/-)-2-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propan-1-ol

A una solución de 2-(5-amino-pirazin-2-il)-propan-1-ol (30 miligramos, 0.196 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (653 microlitros), se le agregó NBS (31.4 miligramos, 0.176 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. Después de apagarse con $NaHCO_3$ saturado, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc 3 veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 234.0 (MH^+), 0.40 minutos.

Síntesis de 3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propano-nitrilo

Esquema 45



Paso 1. N,N-(5-metil-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo

A una solución de 5-metil-pirazin-2-amina (1 gramo, 9.16 milimoles) en CH_2Cl_2 (30 mililitros), se le agregó Boc_2O (4.47 mililitros, 19.24 milimoles), seguido por DMAP (1.679 gramos, 13.75 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de apagarse con $NaHCO_3$ saturado, la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 3 veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc al 20 por ciento en heptano). LCMS (m/z): 310.0 (MH^+), 0.93 minutos.

Paso 2. N,N-(5-(bromo-metil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo

A una solución de N,N-(5-metil-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo (1.37 gramos, 4.43 milimoles) en CCl_4 (14.76 mililitros), se

le agregaron NBS (0.828 gramos, 4.65 milimoles), peróxido de benzoílo (0.107 gramos, 0.443 milimoles), y AIBN (0.073 gramos, 0.443 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 8 horas. Se hizo el procesamiento, el sólido se filtró, y la fase orgánica se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para dar el producto del título en un 36 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 231.1 (MH^+-Boc), 1.04 minutos.

Paso 3. 5-(2-ciano-etil)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo

Se agregó n-butil-litio (2.5 M en hexanos 103 microlitros, 0.258 milimoles), en di-isopropil-amina (39.3 microlitros, 0.276 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco a 0°C bajo argón, la mezcla entonces se agitó a 0°C durante 1 hora, entonces se enfrió a -78°C, se agregó lentamente acetonitrilo (14.12 microlitros, 0.270 milimoles), la mezcla de reacción se dejó regresar a la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió a -78°C nuevamente, y se agregó lentamente N,N-(5-(bromo-metil)-pirazin-2-il)-carbamato de diterbutilo (100 miligramos, 0.258 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (0.5 mililitros), la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos, entonces se dejó regresar a la temperatura ambiente; después de 2 horas, la reacción se apagó con una solución saturada de NH_4Cl, entonces se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (40 por ciento de EtOAc/heptano), para dar el 5-(2-ciano-etil)-pirazin-2-il-carbamato de

terbutilo en un 40 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 193.1 (MH^+-tBu), 0.70 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.22 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 3.09 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.52 - 1.36 (m, 8 H).

Paso 4. 3-(5-amino-pirazin-2-il)-propano-nitrilo

A una solución de 5-(2-ciano-etil)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo (25 miligramos, 0.101 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (0.336 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (0.1 mililitros, 1.298 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de apagarse con $NaHCO_3$ saturado, la mezcla de reacción se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 149.1 (MH^+), 0.24 minutos.

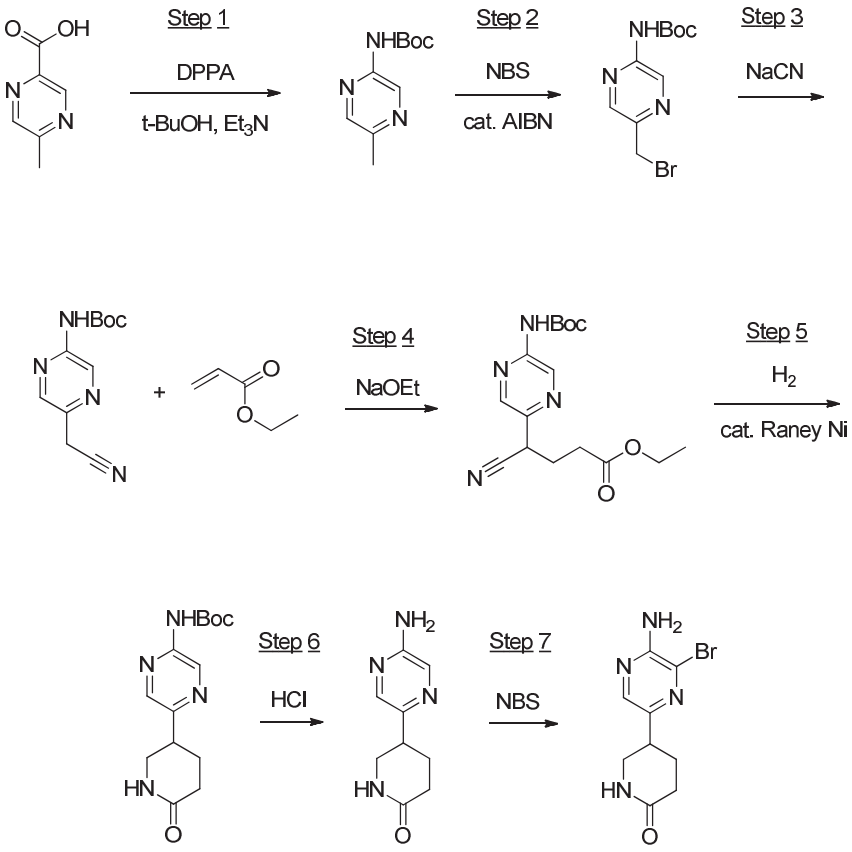
Paso 5. 3-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propano-nitrilo

A una solución de 3-(5-amino-pirazin-2-il)-propano-nitrilo (45 miligramos, 0.304 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1519 microlitros), se le agregó NBS (48.7 miligramos, 0.273 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. Después de apagarse con $NaHCO_3$, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc 3 veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se utilizó en la reacción del

siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 227/229.1 (MH^+), 0.45 minutos.

Síntesis de 5-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piperidin-2-ona

Esquema 46



Paso 1. 5-metil-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo

A una solución de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico (2.5 gramos, 18.1 milimoles), terbutanol (6.92 mililitros, 72.4 milimoles), y Et_3N (3.78 mililitros, 27.1 milimoles) en 1,4-dioxano (12.5 mililitros) a 95 °C, se le agregó por goteo difenil-fosforil-azida (DPPA, 3.23 mililitros, 18.1 milimoles), y la reacción se calentó a 95°C durante 1.5 horas, seguida por una segunda porción de DPPA (1 mililitro, 5.6

milimoles), y se calentó durante 1.5 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró, y el residuo se diluyó con EtOAc (50 mililitros), se lavó con agua (30 mililitros), NaOH 3 M (30 mililitros), $NaHCO_3$ saturado (30 mililitros), y salmuera (30 mililitros), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/CH_2Cl_2 (del 0 al 20 por ciento), para proporcionar el 5-metil-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo como un sólido blanco. LCMS (m/z): 210.1 (MH^+), 0.69 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 2.51 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

Paso 2. 5-(bromo-metil)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo

Una solución de 5-metil-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo (2.79 gramos, 13.33 milimoles), NBS (2.61 gramos, 14.67 milimoles), y AIBN (0.219 gramos, 1.33 milimoles) en CCl_4 (45 mililitros) se purgó con Argón, entonces la solución se calentó con un baño de aceite a 85°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (~50 mililitros), se lavó con NaOH acuoso diluido dos veces (10 mililitros de NaOH 1 N diluido en 20 mililitros de H_2O), salmuera (30 mililitros), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc/ CH_2Cl_2 (del 0 al 30 por ciento), y se obtuvo el 5-(bromo-metil)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo como un sólido grisáceo. LCMS (m/z): 288.1/290.1 (MH^+),

0.82 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.62 (br. s., 1H), 4.56 (s, 2H), 1.56 (s, 9H).

Paso 3. 5-(ciano-metil)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo

Una mezcla de 5-(bromo-metil)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo (0.75 gramos, 2.60 milimoles), y NaCN (0.255 gramos, 5.21 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con NaOH 0.5 N (10 mililitros), y se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 2 veces), y las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con NaOH 0.5 N (10 mililitros), se secaron (Na_2SO_4), se concentraron, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluido con un gradiente de EtOAc/CH_2Cl_2 (del 0 al 20 por ciento), para proporcionar el 5-(ciano-metil)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo (0.40 gramos, 65.6 por ciento de rendimiento). LCMS (MH^+-^{t}Bu): 179.0 (MH^+), 0.68 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 3.91 (s, 2H), 1.57 (s, 9H).

Paso 4. 4-(5-(terbutoxi-carbonil-amino)-pirazin-2-il)-4-ciano-butanoato de etilo

Al 5-(ciano-metil)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo (0.32 gramos, 1.37 milimoles) en una mezcla de solventes de etanol/2-metil-tetrahidrofurano (5 mililitros/5 mililitros), se le agregó etóxido de sodio recién preparado (1 M, 1.366 mililitros), y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, seguido por la adición de acrilato de etilo (145 microlitros, 1.366 milimoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 2

horas. La reacción se apagó en este punto mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado (5 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos, se diluyó con EtOAc (20 mililitros), se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mililitros), se lavó con un regulador de fosfato de sodio a un pH de 7.0, y la capa de EtOAc se concentró, y el aceite residual color café claro se purificó mediante una columna por evaporación instantánea eluida con un gradiente de EtOAc/heptano (del 0 al 50 por ciento), para proporcionar el 4-(5-(terbutoxi-carbonil-amino)-pirazin-2-il)-4-ciano-butanoato de etilo (100 miligramos, 22 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 279.2 (MH^+-^{t}Bu), 0.86 minutos.

Paso 5. 5-(6-oxo-piperidin-3-il)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo

Bajo argón, a una solución de 4-(5-(terbutoxi-carbonil-amino)-pirazin-2-il)-4-ciano-butanoato de etilo en etanol (94 miligramos, 0.281 milimoles/8 mililitros), se le agregó una suspensión en etanol de catalizador de Níquel de Raney (Níquel en aproximadamente 2 mililitros de etanol, la cantidad de Níquel de Raney no se midió precisamente), y la mezcla de reacción se agitó bajo un globo de H_2 después de intercambiar 3 veces la atmósfera de aire, se calentó con un baño externo de aceite a 56°C durante la noche con un globo de H_2. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró a través de un cojín de Celite, el filtrado se concentró, para proporcionar el 5-(6-oxo-piperidin-3-il)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo como un sólido amarillo.

Paso 6. 5-(5-amino-pirazin-2-il)-piperidin-2-ona

Una mezcla de 5-(6-oxo-piperidin-3-il)-pirazin-2-il-carbamato de terbutilo (60 miligramos, 0.205 milimoles), y HCl concentrado (1 mililitro) en metanol (MeOH) (2 mililitros) se calentó con un baño de aceite a 70°C durante 1 hora, y la mezcla de reacción se enfrió, se concentró a sequedad, y el residuo se volvió a disolver en metanol (MeOH) (3 mililitros), y se agregó $NaHCO_3$ (200 miligramos), y la mezcla se calentó con un baño de aceite a 70°C durante 2 horas. La suspensión sólida de la mezcla de reacción se removió mediante filtración, y el filtrado se concentró, y se obtuvo un sólido amarillo claro como la 5-(5-amino-pirazin-2-il)-piperidin-2-ona cruda, la cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 193.1 (MH^+), 0.22 minutos.

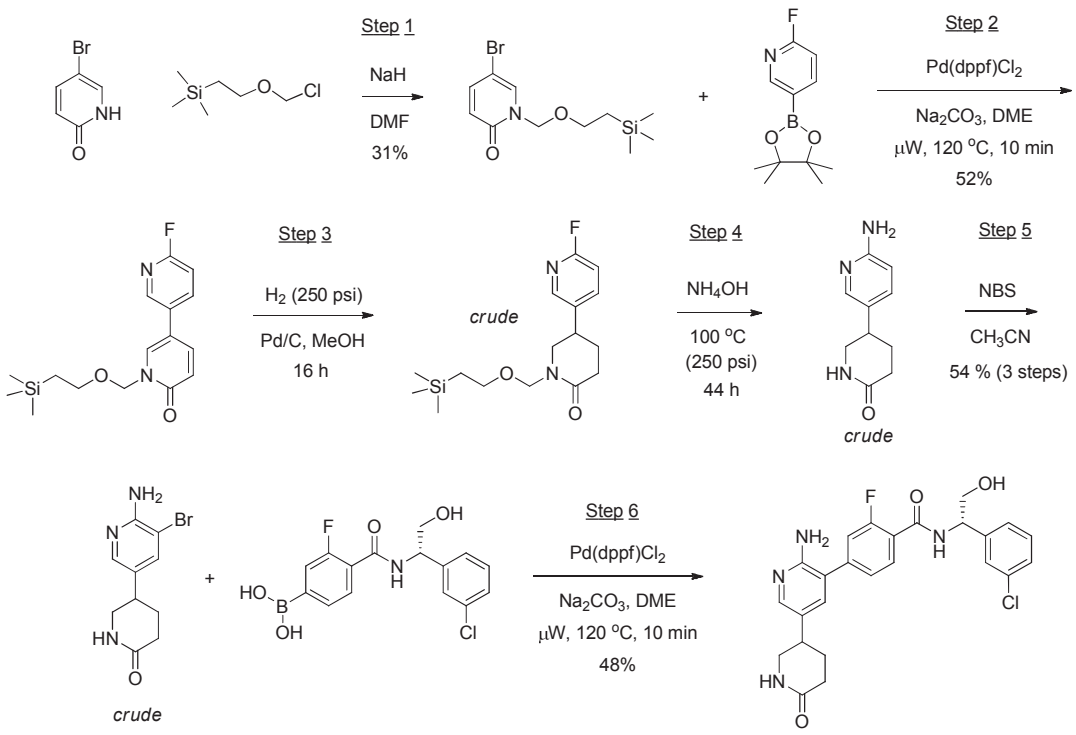
Paso 7. 5-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piperidin-2-ona

A una solución de 5-(5-amino-pirazin-2-il)-piperidin-2-ona (25 miligramos, 0.13 milimoles) y acetonitrilo (10 mililitros) a 0°C, se le agregó NBS (23.2 miligramos, 0.13 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, y entonces a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se basificó mediante NaOH 1 N (140 microlitros), se diluyó con metanol (MeOH) (2 mililitros), y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc (1 mililitro, 3 veces), y los sobrenadantes de EtOAc se recolectaron, se combinaron, y se concentraron, y se obtuvo un sólido claro como la 5-(5-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piperidin-2-ona cruda, la cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 241/243 (MH^+), 0.41 minutos.

Ejemplo 25

Síntesis de 4-(2-amino-5-(6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 47



Paso 1. 5-bromo-1-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-piridin-2(1H)-ona

A una solución de 5-bromo-piridin-2(1H)-ona (2.01 gramos, 11.55 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (30 mililitros) a 0°C, se le agregó hidruro de sodio (0.924 gramos, 23.10 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A esto, se le agregó lentamente (2-(cloro-metoxi)-etil)-trimetil-silano (2.89 gramos, 17.33 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. LCMS - 0.26 minutos, MH^+ 304.1 (método no polar). La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado, y entonces se

diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, entonces se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante una columna de cromatografía por evaporación instantánea utilizando del 0 al 50 por ciento de EtOAc / heptano. Se obtuvo la 5-bromo-1-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-piridin-2(1H)-ona como un líquido amarillo viscoso. LCMS (m/z): 304/306 (MH^+), 0.95 minutos.

Paso 2. 6'-fluoro-1-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-[3,3'-bipiridin]-6(1H)-ona

A una solución de 5-bromo-1-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-piridin-2(1H)-ona (568 miligramos, 1.868 milimoles) en DME (6227 microlitros, Proporción: 2.000), se le agregaron $PdCl_2$(dppf) (68.3 miligramos, 0.093 milimoles), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (500 miligramos, 2.242 milimoles), Na_2CO_3 2M (3113 microlitros, Proporción: 1.000), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas durante 10 minutos a 120°C. A la mezcla de reacción, se le agregaron sulfato de sodio y EtOAc. Después de filtrarse, los materiales volátiles se removieron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gradiente de EtOAc en heptano), proporcionando la 6'-fluoro-1-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-[3,3'-bipiridin]-6(1H)-ona (52 por ciento). LCMS (m/z): 321.3 (MH^+), 0.93 minutos.

Paso 3. 5-(6-fluoro-piridin-3-il)-1-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-

piperidin-2-ona

A una bomba de acero, se le agregó una solución de 6'-fluoro-1-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-[3,3'-bipiridin]-6(1H)-ona (311 miligramos, 0.971 milimoles) en metanol (MeOH) (quedando el 60 por ciento del espacio superior), seguido por la adición de Pd-C (207 miligramos, 0.194 milimoles). Después de desgasificar con una corriente de nitrógeno, la bomba de acero se presurizó con gas de hidrógeno hasta 250 psi (17.5 kg/cm^2 (17.5 kg/cm^2). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. LCMS - 0.9 minutos MH^+ 325.1 (mayor individual). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (y se lavó con EtOAc). Los materiales volátiles se concentraron al vacío, para dar la 5-(6-fluoro-piridin-3-il)-1-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-piperidin-2-ona cruda (290 miligramos, 0.894 milimoles, 92 por ciento), la cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación.

Paso 4. 5-(6-amino-piridin-3-il)-piperidin-2-ona

A la 5-(6-fluoro-piridin-3-il)-1-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-piperidin-2-ona (290 miligramos, 0.894 milimoles) en una bomba de acero, se le agregó una solución de hidróxido de amonio (34.8 microlitros, 0.894 milimoles) (quedó el 40 por ciento del volumen superior). El reactor de bomba de acero se calentó a 150°C durante 44 horas (250 psi (17.5 kg/cm^2 en el medidor de presión). LCMS - 0.23 minutos, MH^+ 192.1 (sin SEM); 0.66 minutos, MH^+ 322.1 (con SEM). Después de diluirse con metanol (MeOH) y tolueno, los materiales volátiles se removieron completamente al vacío. Se utilizó la 5-(6-

amino-piridin-3-il)-piperidin-2-ona para el siguiente paso.

Paso 5. 5-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-piperidin-2-ona

A una solución de 5-(6-amino-piridin-3-il)-piperidin-2-ona (132 miligramos, 0.690 milimoles) en Acetonitrilo (8.00 mililitros), se le agregó NBS (98 miligramos, 0.552 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos después de calentarse hasta la temperatura ambiente. LCMS 0.28 minutos, MH^+ 270/272; 0.7 minutos, MH^+ 400.1/402.1 (SEM uno protegido). Después de apagarse con una solución de $Na_2S_2O_3$, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, el cual se lavó con una solución de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La 5-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-piperidin-2-ona cruda se utilizó para el siguiente paso.

Paso 6. 4-(2-amino-5-(6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

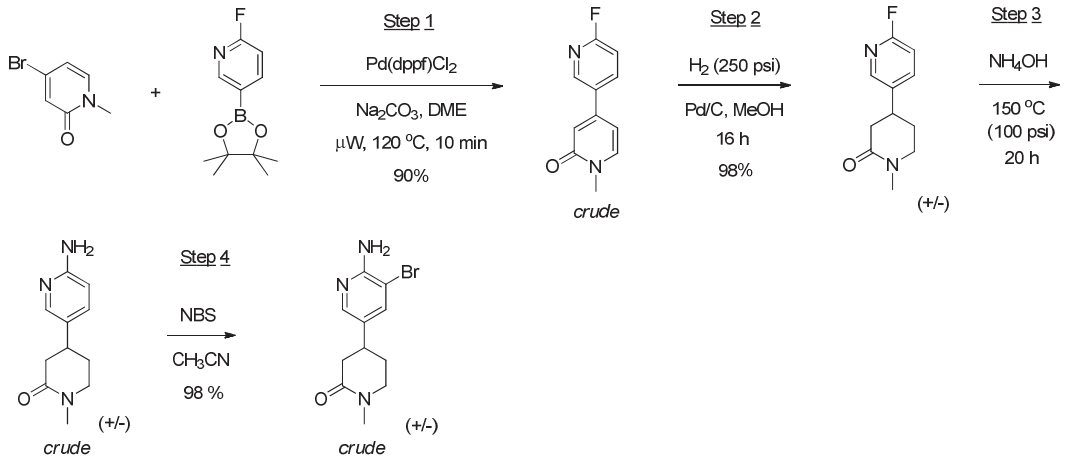
A un frasco de microondas, se le agregaron 5-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-piperidin-2-ona (45 miligramos, 0.167 milimoles), ácido (S)(4-((1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-borónico (56.2 miligramos, 0.167 milimoles), $PdCl_2$(dppf) (12.19 miligramos, 0.017 milimoles), DME (1111 microlitros, Proporción: 2.000), y Na_2CO_3 (solución 2M) (555 microlitros, Proporción: 1.000). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas durante 10 minutos a 120°C. LCMS - 0.58 minutos, MH^+ 483.2; 0.85 minutos, MH^+ 613.3. Después de agregar sulfato de sodio anhidro para remover el agua, la mezcla de reacción se filtró y se secó al

vacío. La pequeña porción se purificó mediante HPLC de preparación, proporcionando la 4-(2-amino-5-(6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida como una mezcla diaestereomérica (12 por ciento). LCMS (m/z): 483.3 (MH^+), 0.56 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 1H), 3.87 - 3.64 (m, 2H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.46 -2.30 (m, 2H), 2.08 -1.91 (m, 2H).

Síntesis de

(+/-)-4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona

Esquema 48



Paso 1. 6-fluoro-1'-metil-[3,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona

A una solución de 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-piridina (500 miligramos, 2.242 milimoles), se le agregaron $PdCl_2$(dppf) (68.3 miligramos, 0.093 milimoles), 4-bromo-1-metil-piridin-2(1H)-ona (351 miligramos, 1.868 milimoles), Na_2CO_3 2M (4.1 mililitros), y DME (8.3 mililitros), a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas durante 10 minutos a 120°C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. La 6-fluoro-1'-metil-[3,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona cruda se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gradiente de EtOAc en dicloro-metano (DCM)). LCMS (m/z): 205.2 (MH^+), 0.47 minutos.

Paso 2. (+/-)-4-(6-fluoro-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona

A una bomba de acero, se le agregó una solución de 6-fluoro-1'-metil-[3,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona (340 miligramos, 1.665 milimoles) en metanol (MeOH) (quedando el 60 por ciento del espacio superior), seguido por la adición de Pd-C (Degussa) (354 miligramos, 0.333 milimoles). Después de desgasificar con una corriente de nitrógeno, la bomba de acero se llenó con hidrógeno (250 psi (17.5 kg/cm^2). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (se lavó con EtOAc/MeOH). Los materiales volátiles se concentraron al vacío, para dar la (+/-)-4-(6-fluoro-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona cruda (341 miligramos, 1.638 mili-moles, 98 por ciento de rendimiento), la cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 209.1 (MH^+), 0.47 minutos.

Paso 3. (+/-)-4-(6-amino-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona

A una bomba de acero, se le agregó (+/-)-4-(6-fluoro-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona (341 miligramos, 1.638 milimoles), seguida por la adición de una solución de hidróxido de amonio (0.00 milimoles)

quedando el 40 por ciento del espacio superior. El reactor se calentó a 150°C durante 20 horas (la presión interna se acumuló hasta 100 psi (7 kg/cm^2) después del calentamiento). Después de enfriarse, la reacción se completó. Todo este solvente (transferido a un matraz) se removió al vacío. Se agregó tolueno y se co-evaporó para remover el agua. El producto crudo, (+/-)-4-(6-amino-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona, se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación (87 por ciento). LCMS (m/z): 206.1 (MH^+), 0.24 minutos.

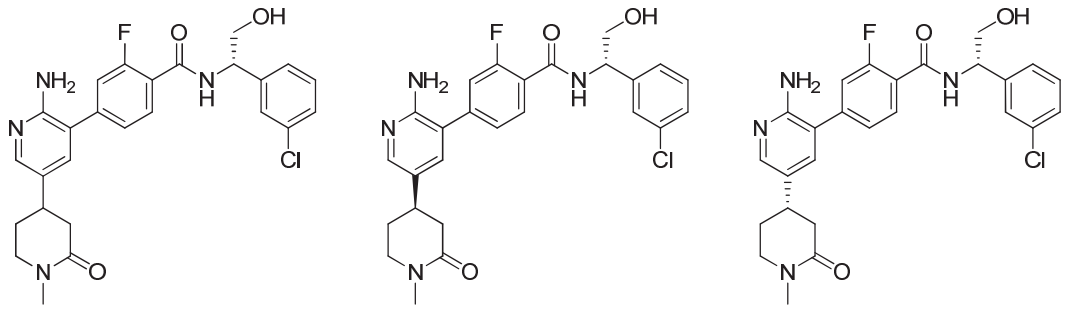
Paso 4. (+/-)-4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona

A una solución de (+/-)-4-(6-amino-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona (291 miligramos, 1.418 milimoles) en acetonitrilo (14.200 mililitros), se le agregó NBS (202 miligramos, 1.134 mili-moles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos después del calentamiento hasta la temperatura ambiente. Después de apagarse con una solución de $Na_2S_2O_3$, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, el cual se lavó con una solución de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró al vacío. El producto crudo de la (+/-)-4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona (98 por ciento) se utilizó para el siguiente paso. LCMS (m/z): 284/286 (MH^+), 0.34 minutos.

Ejemplos 26, 27, y 28

4-(2-amino-5-(1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, 4-(2-amino-5-((R)-1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-

hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, y 4-(2-amino-5-((S)-1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

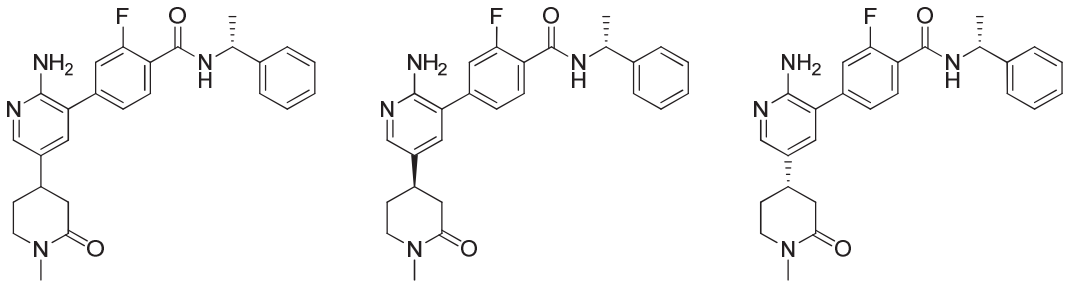


Siguiendo el paso 6 en el esquema 47, utilizando (+/-)-4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona y ácido (S)(4-((1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-borónico, se obtuvo la 4-(2-amino-5-(1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida como una mezcla diaestereomérica (inseparable) (35 por ciento). LCMS (m/z): 497.3 (MH^+), 0.59 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.97 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.60 - 3.38 (m, 3H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.72 -2.58 (m, 1H), 2.57 -2.41 (m, 1H), 2.21 -1.95 (m, 2H). La mezcla diaestereomérica se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral (columna Chiralpak AD, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros), 5 mililitros/minuto, EtOH + DEA al 0.1 por ciento = 45 por ciento en 5 minutos). El diaestereómero polar, 4-(2-amino-5-((R)-1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida se obtuvo a temperatura

ambiente = 1.82 minutos. El diaestereómero menos polar, 4-(2-amino-5-((S)-1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida se obtuvo a temperatura ambiente = 2.35 minutos. La estereoquímica absoluta para ambos diaestereómeros se asignó arbitrariamente.

Ejemplos 29, 30, y 31

4-(2-amino-5-(1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((R)-1-fenil-etil)-benzamida, 4-(2-amino-5-((R)-1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((R)-1-fenil-etil)-benzamida, y 4-(2-amino-5-((S)-1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((R)-1-fenil-etil)-benzamida

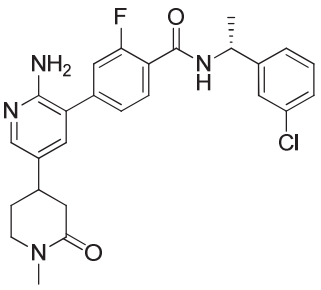
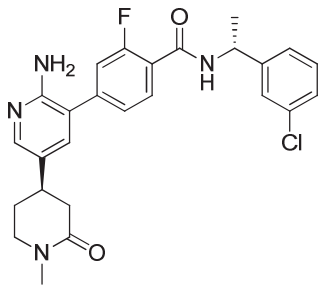
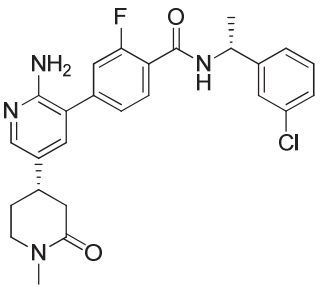


Siguiendo el paso 6 en el esquema 47, utilizando (+/-)-4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona y ácido (R)(3-fluoro-4-((1-fenil-etil)-carbamoil)-fenil)-borónico, se obtuvo la 4-(2-amino-5-(1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((R)-1-fenil-etil)-benzamida como una mezcla diaestereomérica (inseparable) (34 por ciento). LCMS (m/z): 447.3 (MH^+), 0.58 minutos;^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.85 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.41 - 7.20 (m, 6H), 7.18 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.51 - 3.29 (m, 3H), 3.13 -2.98 (m, 1H),

2.88 (s, 3H), 2.60 -2.48 (m, 1H), 2.48 -2.30 (m, 1H), 2.10 -1.85 (m, 2H), 1.58 -1.38 (m, 3H). La mezcla diaestereomérica se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral (columna Chiralpak AD, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros), 100 mililitros/minuto, IPA + DEA al 0.1 por ciento = 40 por ciento, 5 mililitros/minuto). El diaestereómero polar, 4-(2-amino-5-((R)-1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((R)-1-fenil-etil)-benzamida se obtuvo a temperatura ambiente = 1.67 minutos. LCMS (m/z): 447.3 (MH^+), 0.64 minutos. El diaestereómero menos polar, 4-(2-amino-5-((S)-1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((R)-1-fenil-etil)-benzamida se obtuvo a temperatura ambiente = 2.37 minutos. LCMS (m/z): 447.2 (MH^+), 0.64 minutos. La estereoquímica absoluta para ambos diaestereómeros se asignó arbitrariamente.

Ejemplos 32, 33, y 34

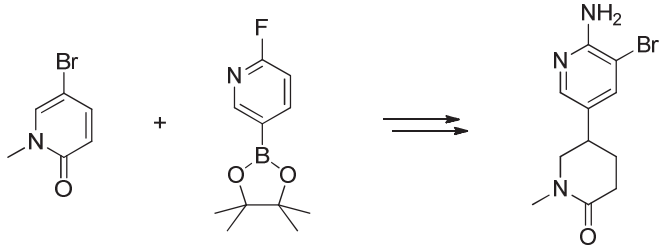
4-(2-amino-5-(1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida, 4-(2-amino-5-((R)-1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida, y 4-(2-amino-5-((S)-1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida

Siguiendo el paso 6 en el esquema 47, utilizando ácido (R)(4-((1-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-borónico, se obtuvo la 4-(2-amino-5-(1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida como una mezcla diaestereomérica (inseparable) (33 por ciento). LCMS (m/z): 481.3 (MH^+), 0.70 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.86 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.39 - 7.20 (m, 5H), 7.19 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.52 - 3.28 (m, 3H), 3.14 -2.98 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.62 -2.48 (m, 1H), 2.46 -2.30 (m, 1H), 2.12 -1.84 (m, 2H), 1.48 (m, 3H). La mezcla diaestereomérica se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral (columna Chiralpak AD, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros), 5 mililitros/minuto, EtOH + DEA al 0.1 por ciento = 35 por ciento). El diaestereómero polar, 4-(2-amino-5-((R)-1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida se obtuvo a temperatura ambiente = 2.83 minutos. LCMS (m/z): 481.2 (MH^+), 0.71 minutos. El diaestereómero menos polar, 4-(2-amino-5-((S)-1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida se obtuvo a temperatura ambiente = 3.53 minutos. LCMS (m/z): 481.2 (MH^+), 0.72. La estereoquímica absoluta para ambos diaestereómeros se asignó arbitrariamente.

Síntesis de 5-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona

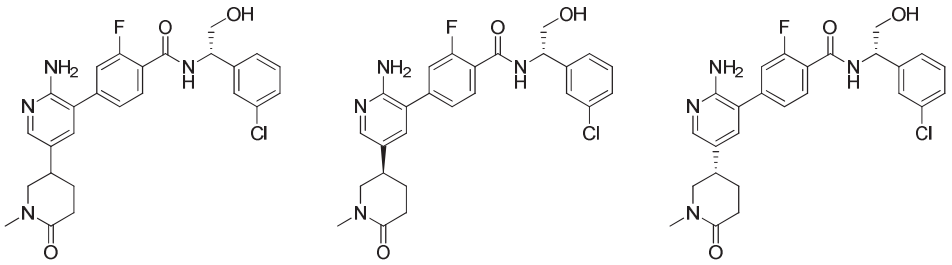
Esquema 49



Siguiendo el esquema 48, utilizando 5-bromo-1-metil-piridin-2(1H)-ona, se obtuvo la 5-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona. LCMS (m/z): 284/286 (MH^+), 0.34 minutos.

Ejemplos 35, 36, y 37

4-(2-amino-5-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, 4-(2-amino-5-((R)-1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, y 4-(2-amino-5-((S)-1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

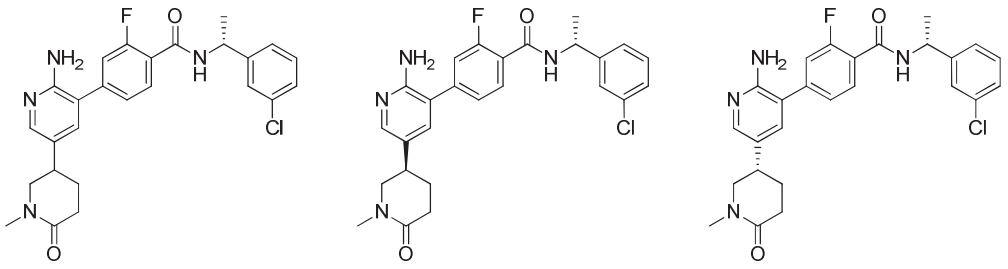


Siguiendo el paso 6 en el esquema 47, utilizando 5-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona y ácido (S)(4-((1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-borónico, se obtuvo la 4-(2-amino-5-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (33 por ciento). LCMS (m/z):

497.2 (MH^+), 0.61 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.07 (m, 2H). La mezcla diaestereomérica se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral (columna Chiralpak AD, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros), EtOH + DEA al 0.1 por ciento = 40 por ciento, 5 mililitros/minuto). El diaestereómero polar, 4-(2-amino-5-((R)-1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, se obtuvo a temperatura ambiente = 2.22 minutos. LCMS (m/z): 497.2 (MH^+), 0.61 minutos. El diaestereómero menos polar, 4-(2-amino-5-((S)-1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, se obtuvo a temperatura ambiente = 3.09 minutos. LCMS (m/z): 497.3 (MH^+), 0.59 minutos.

Ejemplos 38, 39, y 40

4-(2-amino-5-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida, 4-(2-amino-5-((R)-1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida, y 4-(2-amino-5-((S)-1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida

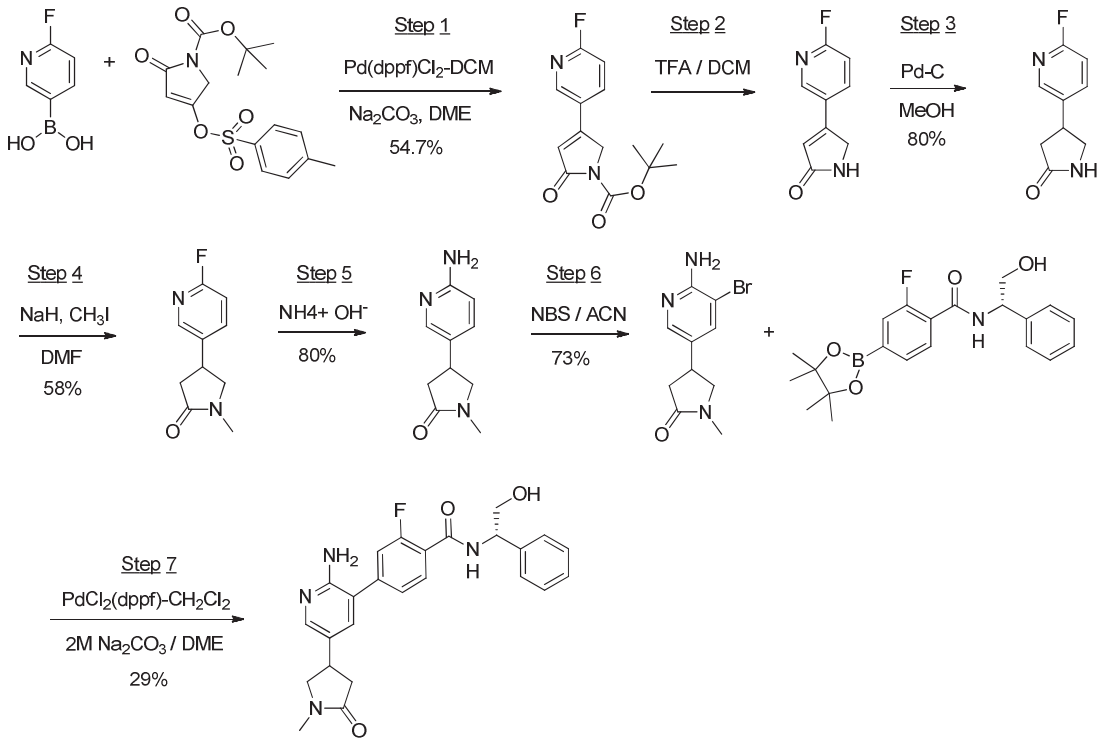


Siguiendo el paso 6 en el esquema 47, utilizando ácido (R)(4-((1-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-borónico y 5-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-piperidin-2-ona, se obtuvo la 4-(2-amino-5-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida como una mezcla diaestereomérica (4 por ciento). LCMS (m/z): 481.3 (MH^+), 0.69 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) □δ□ppm 8.79 - 8.65 (m, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 5.22 - 5.07 (m, 1H), 3.52 - 3.32 (m, 3H), 3.16 - 3.01 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.48 -2.34 (m, 2H), 2.07 -1.92 (m, 2H), 1.55 -1.40 (m, 3H). La mezcla diaestereomérica se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral (columna Chiralpak AD, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros), 5 mililitros/minuto, MeOH + DEA al 0.1 por ciento = 35 por ciento). El diaestereómero polar, 4-(2-amino-5-((R)-1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida, se obtuvo a temperatura ambiente = 2.98 minutos. LCMS (m/z): 481.2 (MH^+), 0.71 minutos. El diaestereómero menos polar, 4-(2-amino-5-((S)-1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida, se obtuvo a temperatura ambiente = 3.93 minutos. LCMS (m/z): 481.1 (MH^+), 0.71 minutos.

Ejemplo 41

4-(2-amino-5-(5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Esquema 50



Paso 1. 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo

Al 2-oxo-4-(tosiloxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo (0.8 gramos, 2.037 milimoles) (véase el Ejemplo 24 para la síntesis) en DME (27 mililitros) y carbonato de sodio (7 mililitros, 14.00 milimoles) (2M), se le agregó ácido (6-fluoro-piridin-3-il)-borónico (0.431 gramos, 3.06 milimoles), y aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0.333 gramos, 0.407 milimoles). Se purgó con N_2 durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. Se

purificó mediante una columna de cromatografía por evaporación instantánea utilizando del 0 al 50 por ciento de EtOAc / heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, para proporcionar el 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo como un sólido grisáceo (54.7 por ciento). LCMS (m/z): 223.2 (MH^+-^{t}Bu), 0.743 minutos.

Paso 2. 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirrol-2(5H)-ona

Al 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo (315 miligramos, 1.132 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (4 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (1 mililitro, 12.98 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó. Se destiló azeotrópicamente con tolueno (x = 3), proporcionando la 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirrol-2(5H)-ona. Se procedió para el siguiente paso. LCMS (m/z): 179.2 (MH^+), 0.373 minutos. El rendimiento crudo fue cuantitativo.

Paso 3. 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona

A la 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirrol-2(5H)-ona (190 mili-gramos, 1.066 milimoles) en metanol (MeOH) (10 mililitros), bajo una atmósfera de N_2, se le agregó Pd-C (227 miligramos, 0.213 mili-moles). La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de H_2 a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó. Se destiló azeotrópicamente con tolueno (x = 3). El rendimiento fue del 80 por ciento. Se procedió para el siguiente paso. LCMS (m/z):

181.0 (MH^+), 0.341 minutos.

Paso 4. 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-1-metil-pirrolidin-2-ona

A la 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona (200 miligramos, 0.888 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (4 mililitros) en un baño de hielo, se le agregaron NaH (42.6 miligramos, 1.066 milimoles) y yodo-metano (0.067 mililitros, 1.066 milimoles). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. La LC-MS mostró una mezcla de SM y el producto (1:1). Se agregaron nuevamente NaH (42.6 miligramos, 1.066 milimoles) y yodo-metano (0.067 mililitros, 1.066 milimoles), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se completó la reacción de acuerdo con la LC-MS. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea [0-50-80 por ciento de EtOAc (conteniendo el 10 por ciento de MeOH) / heptano]. LCMS (m/z): 195.2 (MH^+), 0.492 minutos. Rendimiento del 58 por ciento.

Paso 5. 4-(6-amino-piridin-3-il)-1-metil-pirrolidin-2-ona

A la 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-1-metil-pirrolidin-2-ona (100 miligramos, 0.515 milimoles), se le agregó hidróxido de amonio (2 mililitros, 15.41 milimoles). La mezcla de reacción se calentó en un bloque de calentamiento a 140°C durante 48 horas. La LC-MS mostró el 80 por ciento del producto. La mezcla de reacción se evaporó. Se destiló azeotrópicamente con Tolueno (x = 3), y se procedió al

siguiente paso. LCMS (m/z): 192.2 (MH^+), 0.256 minutos.

Paso 6. 4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-pirrolidin-2-ona

A la 4-(6-amino-piridin-3-il)-1-metil-pirrolidin-2-ona (90 miligramos, 0.377 milimoles) en Acetonitrilo (3 mililitros) en un baño de hielo, se le agregó NBS (60.3 miligramos, 0.339 milimoles). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. La LC-MS mostró una mezcla de SM y producto. Se agregó 0.1 equivalente más de NBS, y se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se agregaron 2 mililitros de bicarbonato de sodio saturado. Se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. Se procedió al siguiente paso (73 por ciento). LCMS (m/z): 270.2/272.2(MH^+), 0.302 minutos.

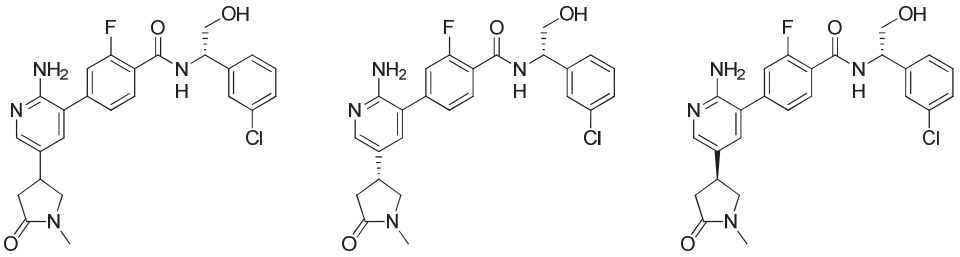
Paso 7. 4-(2-amino-5-(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

A la 4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-pirrolidin-2-ona (18 miligramos, 0.067 milimoles) en DME (1.6 mililitros), y carbonato de sodio (0.167 mililitros, 0.333 milimoles), se le agregaron (S)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida (30.8 miligramos, 0.080 milimoles), y aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (5.44 miligramos, 6.66 micromoles). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante HPLC

de preparación, para proporcionar el producto deseado como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (29.3 por ciento). LCMS (m/z): 449.3 (MH^+), 0.52 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.65 (dd, J = 7.24, 4.11 Hz, 1 H) 7.97 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 7.94-7.83 (m, 2 H) 7.49-7.39 (m, 4 H) 7.36 (t, J = 7.63 Hz, 2 H) 7.32-7.24 (m, 1 H) 5.30-5.13 (m, 1 H) 3.94-3.76 (m, 3 H) 3.69 (quinteto, J = 8.31 Hz, 1 H) 3.50 (dd, J = 9.59, 7.24 Hz, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 2.79 (dd, J = 16.82, 9.00 Hz, 1 H) 2.56 (dd, J = 16.82, 8.22 Hz, 1 H).

Ejemplo 42, 43, y 44

4-(2-amino-5-(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, 4-(2-amino-5-((R)-1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, y 4-(2-amino-5-((S)-1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida



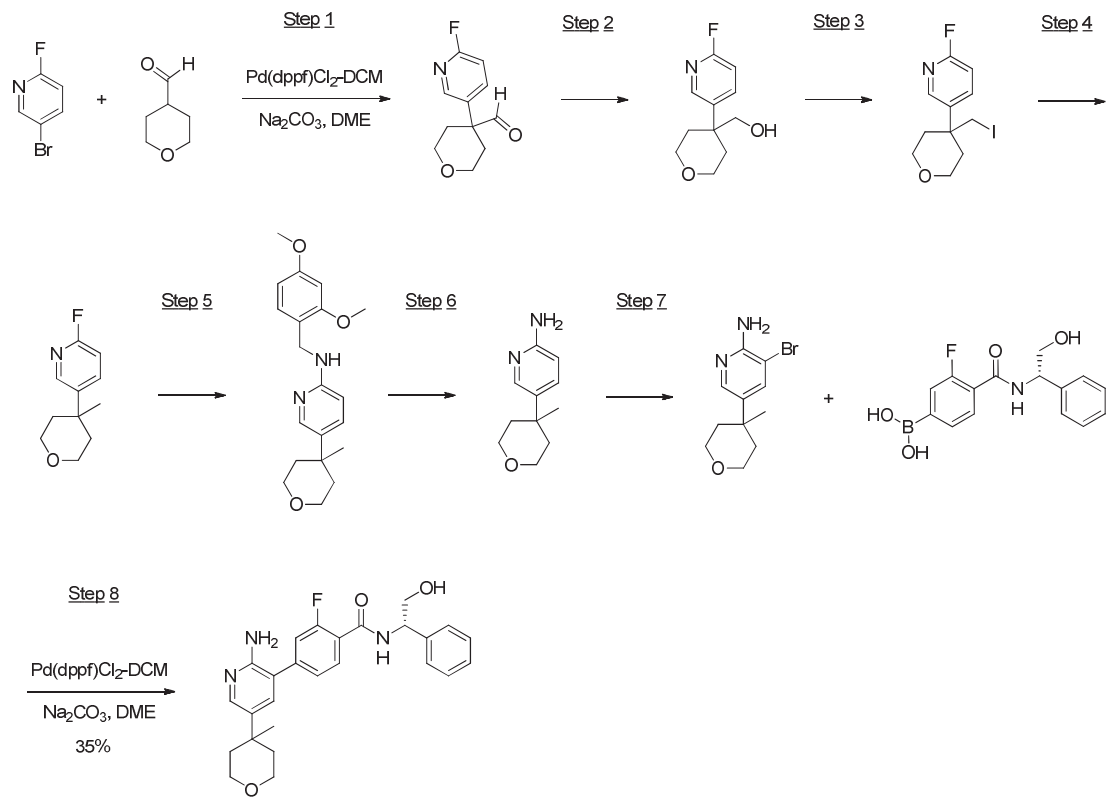
Siguiendo el paso 6 en el esquema 50, utilizando 4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-pirrolidin-2-ona y (S)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida, se obtuvo la 4-(2-amino-5-(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

como una mezcla diaestereomérica (33.3 por ciento). LCMS (m/z): 483.3 (MH^+), 0.59 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.79-8.61 (m, 1 H) 7.97 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.93-7.82 (m, 2 H) 7.48-7.39 (m, 3 H) 7.39-7.25 (m, 3 H) 5.25-5.14 (m, 1 H) 3.95-3.76 (m, 3 H) 3.69 (quinteto, J = 8.22 Hz, 1 H) 3.50 (dd, J = 9.78, 7.43 Hz, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 2.80 (dd, J = 16.82, 9.00 Hz, 1 H) 2.56 (dd, J = 16.82, 8.22 Hz, 1 H). La mezcla diaestereomérica se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral (columna Chiralpak AD, 5 micras, 4.6 x 100 milímetros), IPA + DEA al 0.1 por ciento = 40 por ciento, 5 mililitros/minuto). El diaestereómero polar, 4-(2-amino-5-((R)-1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, se obtuvo a temperatura ambiente = 1.41 minutos. LCMS (m/z): 483.3 (MH^+), 0.586 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.82 (d, J = 1.56 Hz, 1 H) 7.74 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.35 (d, J = 2.35 Hz, 2 H) 7.33-7.15 (m, 5 H) 5.09 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 4.48 (s, 1 H)) 3.83-3.63 (m, 3 H) 3.50 (quinteto, J = 8.22 Hz, 1 H) 3.36 (dd, J = 9.39, 7.43 Hz, 1H) 2.78 (s, 3 H) 2.67 (dd, J = 16.82, 9.00 Hz, 1 H) 2.42 (dd, J = 16.63, 8.41 Hz, 1 H). El diaestereómero menos polar, 4-(2-amino-5-((S)-1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida, se obtuvo a temperatura ambiente = 2.16 minutos. LCMS (m/z): 483.3 (MH^+), 0.585 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.92 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 7.84 (t, J = 8.02 Hz, 1 H) 7.51-7.21 (m, 7 H) 5.18 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 3.94-3.72 (m, 3 H) 3.59 (quinteto, J = 8.22 Hz, 1 H) 3.50-3.42 (m, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 2.82-2.70 (m, 1 H) 2.51 (dd, J = 16.82, 8.61 Hz, 1 H).

Ejemplo 45

Síntesis de (S)-4-(2-amino-5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Esquema 51



Paso 1. 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído

A una solución de 5-bromo-2-fluoro-piridina (2.0 gramos, 11.36 milimoles) en dioxano (35 mililitros), se le agregaron tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (2.59 gramos, 22.73 milimoles), $Pd(OAc)_2$ (0.25 gramos, 1.14 milimoles), carbonato de cesio (7.41 gramos, 22.73 milimoles), agua (10.24 microlitros, 0.57 milimoles), y Xantphos (0.98 gramos, 1.70 milimoles). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, la mezcla resultante se calentó a 110°C en un baño de aceite

durante 15 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ISCO) eluyendo con el 0 al 80 por ciento de acetato de etilo en heptano, para dar el 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (560 miligramos, 2.68 milimoles, 23.5 por ciento de rendimiento) como un aceite color rojo. LCMS (m/z): 210 (MH^+), 0.45 minutos.

Paso 2. (4-(6-fluoro-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanol

A una solución helada de 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (560 miligramos, 2.68 milimoles) en metanol (MeOH) (18 mililitros), se le agregó borohidruro de sodio (91 miligramos, 2.41 milimoles). La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se removió al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para dar el (4-(6-fluoro-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanol (MeOH) (550 miligramos, 2.60 milimoles, 97 por ciento) como un aceite color café. LCMS (m/z): 212 (MH^+), 0.42 minutos.

Paso 3. 2-fluoro-5-(4-(yodometil)-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridina

A una solución helada de trifenil-fosfina (983 miligramos, 3.75 milimoles) y yodo (952 miligramos, 3.75 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), se le agregó imidazol (278 miligramos, 4.09 milimoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por la adición de (4-(6-fluoro-piridin-3-il)-tetrahidro-2H-

piran-4-il)-metanol (MeOH) (360 miligramos, 1.70 milimoles) en 10 mililitros de dicloro-metano (DCM). La mezcla de reacción se calentó a 60°C en un baño de aceite durante 48 horas. El sólido se filtró, el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ISCO) eluyendo con el 0 al 80 por ciento de acetato de etilo en heptano, para dar la 2-fluoro-5-(4-(yodo-metil)-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridina (330 miligramos, 1.03 milimoles, 60.3 por ciento de rendimiento) como un aceite color amarillo claro. LCMS (m/z): 322 (MH^+), 0.77 minutos.

Paso 4. 2-fluoro-5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridina

A una solución de (2-fluoro-5-(4-(yodo-metil)-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridina (330 miligramos, 1.03 milimoles) en tetrahidro-furano (THF) (5 mililitros) a -15°C, se le agregó N-Selectride (2.26 mililitros, 2.26 milimoles) por goteo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se volvió a enfriar en un baño de hielo, y se agregaron 0.3 mililitros de agua. La solución resultante se agitó durante 10 minutos. El solvente se removió al vacío, y el residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM). El sólido insoluble se filtró, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ISCO) eluyendo con el 0 al 80 por ciento de acetato de etilo en heptano, para dar la 2-fluoro-5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridina (110 miligramos, 0.56 milimoles, 54.8 por ciento de rendimiento), como un aceite incoloro con una pureza de > 90 por ciento. LCMS (m/z): 196 (MH^+), 0.64 minutos.

Paso 5. N-(2,4-dimetoxi-bencil)-5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-amina

A una solución de 2-fluoro-5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridina (110 miligramos, 0.56 milimoles) en (2,4-dimetoxi-fenil)-metanamina (1016 microlitros, 6.76 milimoles), y DIEA (246 microlitros, 1.41 milimoles), se le agregó carbonato de potasio (156 miligramos, 1.12 milimoles). La mezcla resultante se calentó a 160°C en un baño de aceite durante 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ISCO) eluyendo con el 0 al 100 por ciento de acetato de etilo en heptano, para dar la N-(2,4-dimetoxi-bencil)-5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-amina (100 miligramos, 0.29 milimoles, 51.8 por ciento de rendimiento) como un sólido color amarillo claro. LCMS (m/z): 343 (MH^+), 0.63 minutos.

Paso 6. 5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-amina

A una solución helada de N-(2,4-dimetoxi-bencil)-5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-amina (100 miligramos, 0.29 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (6 mililitros), se le agregaron 10 mililitros de una solución de ácido trifluoro-acético (TFA) al 30 por ciento en dicloro-metano (DCM). La solución resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos. El solvente se removió por medio de un vacío. El residuo resultante se volvió a disolver en acetato de etilo, y la solución orgánica se lavó con NaOH 1M, salmuera, se secó sobre

sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ISCO) eluyendo con el 0 al 100 por ciento de acetato de etilo en heptano, para dar la 5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-amina (50 miligramos, 0.26 milimoles, 89 por ciento de rendimiento) como un sólido color blanco. LCMS (m/z): 193 (MH^+), 0.35 minutos.

Paso 7. 3-bromo-5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-amina

A una solución helada de 5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-amina (50 miligramos, 0.26 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), se le agregó NBS (50.9 miligramos, 0.28 milimoles) en dos porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La solución de la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar la 3-bromo-5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-amina (70 miligramos, 0.26 milimoles, 99 por ciento de rendimiento) como un residuo color amarillo. LCMS (m/z): 271/273 (MH^+), 0.41 minutos.

Paso 8. (S)-4-(2-amino-5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

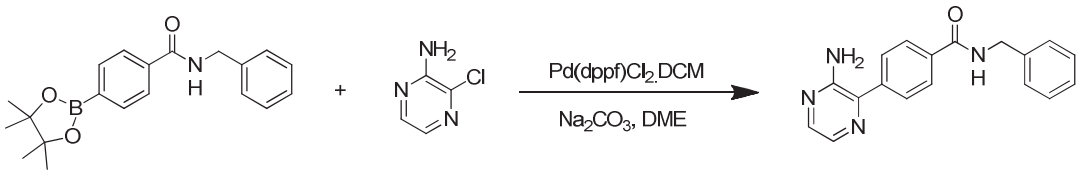
A una solución de 3-bromo-5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-amina (70 miligramos, 0.26 milimoles) en DME (4 mililitros), se le agregaron (S)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-4-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida (298 miligramos, 0.77 milimoles), y carbonato de sodio (0.64 mililitros, 1.29 milimoles). La

mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, entonces se agregó $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (31.6 miligramos, 0.039 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 120°C en un baño de aceite durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ISCO) eluyendo con el 0 al 100 por ciento de acetato de etilo en heptano, para dar 70 miligramos del producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC para dar la (S)-4-(2-amino-5-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida (40.8 miligramos, 0.089 milimoles, 34.5 por ciento de rendimiento) como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA). LCMS (m/z): 450 (MH^+), 0.61 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.22 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.77 - 7.65 (m, 2 H) 7.50 (dd, J = 11.74, 7.43 Hz, 1 H) 7.42 - 7.36 (m, 4 H) 7.33 (d, J = 7.43 Hz, 2 H) 7.21 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 5.33 (d, J = 4.70 Hz, 1 H) 4.08 - 3.94 (m, 2 H) 3.83 - 3.65 (m, 4 H) 1.97 (ddd, J = 13.40, 8.12, 5.09 Hz, 2 H) 1.72 (d, J = 13.69 Hz, 2 H) 1.35 (s, 3 H)

Ejemplo 46

Síntesis de 4-(3-amino-pirazin-2-il)-N-bencil-benzamida

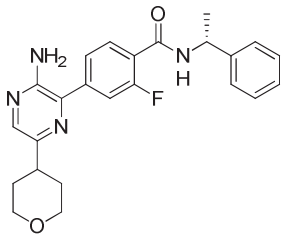
Esquema 52

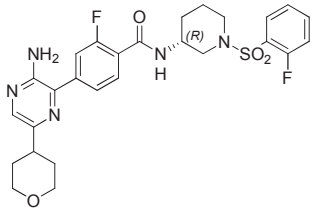


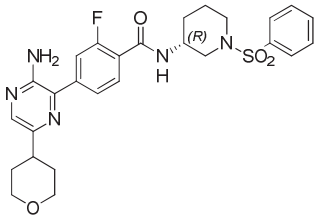
A una solución de N-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida (150 miligramos, 0.445 milimoles), 3-cloropirazin-2-amina (74.9 miligramos, 0.578 milimoles), y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (36.3 miligramos, 0.044 milimoles) en DME (3.3 mililitros), se le agregó Na_2CO_3 2 M (1.11 mililitros). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (120°C, 10 minutos). Se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua dos veces. Entonces se extrajo con HCl 1N (15 mililitros, 3 veces). La solución ácida se lavó con éter dos veces (15 mililitros, 2 veces), y entonces se basificó con Na_2CO_3. Esto fue seguido por la extracción con EtOAc (20 mililitros, 3 veces), y luego se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc (que contenía el 10 por ciento de MeOH) en heptano, entonces se concentró sobre un evaporador giratorio. El residuo se trituró con éter para proporcionar 80.2 miligramos del producto deseado. LCMS (m/z): 305.2 (MH^+), 0.59 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (d, J = 8.22 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.06 (dd, J = 9.39, 2.74 Hz, 1 H) 8.01 (d, J = 8.61 Hz, 2 H) 7.94 (br. s., 1 H) 7.83 (d, J = 8.22 Hz, 2 H) 7.40 - 7.34 (m, 2 H) 7.30 (t, J = 7.63 Hz, 2 H) 7.22 (d, J = 7.43 Hz, 1 H) 6.40 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 5.12 - 5.03 (m, 1 H) 3.75 - 3.60 (m, 2 H).

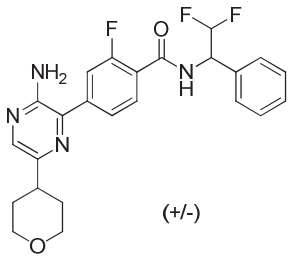
Tabla 2

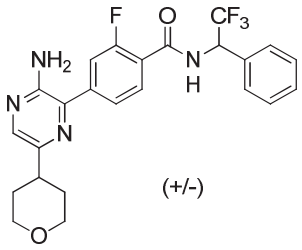
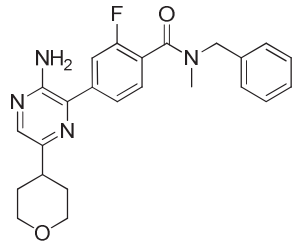
Compuestos preparados a partir del Método 1 descrito anteriormente

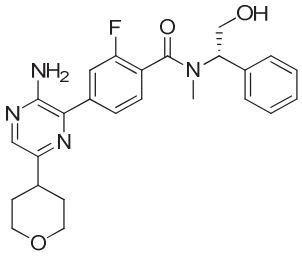
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
47		(R)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(1-fenil-etil)-benzamida	421.3	0.8	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.83 (s, 1 H), 7.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 7.46 - 7.39 (m, 2 H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 5.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 4.05 (d, *J* = 10.6 Hz, 2 H), 3.57 (t, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 2.95 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 1.96 -1.78 (m, 4 H), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H)

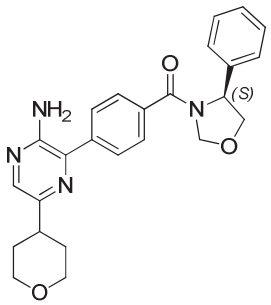
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
48		(R)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(1-((2-fluoro-fenil)-sulfonil)-piperidin-3-il)-benzamida	558.3	0.8	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.21 (br. s., 1 H), 7.91 - 7.80 (m, 2 H), 7.75 - 7.65 (m, 2 H), 7.60 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 7.42 - 7.29 (m, 2 H), 4.15 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 4.10 - 4.00 (m, 2 H), 3.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 3.57 (dt, *J* = 2.3, 11.5 Hz, 2 H), 3.50 - 3.40 (m, 1 H), 3.03 - 2.88 (m, 2 H), 1.99 -1.78 (m, 5 H), 1.76 -1.65 (m, 1 H), 1.65 -1.54 (m, 1 H)

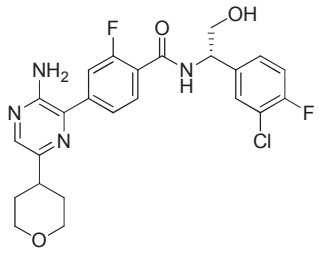
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
49		(R)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(1-(fenil-sulfonil)-piperidin-3-il)-benzamida	540.3	0.79	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89 - 7.75 (m, 4 H), 7.74 - 7.65 (m, 2 H), 7.65 - 7.56 (m, 3 H), 4.16 (br. s., 1 H), 4.11 - 4.00 (m, 2 H), 3.57 (dt, J = 2.5, 11.4 Hz, 3 H), 3.00 -2.89 (m, 1 H), 2.84 -2.65 (m, 2 H), 1.95 -1.78 (m, 6 H), 1.69 (dd, J = 3.5, 9.8 Hz, 1 H), 1.58 -1.43 (m, 1 H)

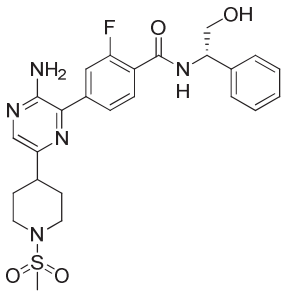
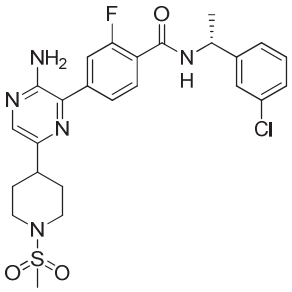
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
50	 (+/-)	(+/-)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2,2-difluoro-1-fenil-etil)-2-fluoro-benzamida	457.1	0.8	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.77 (s, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.64 - 7.48 (m, 2 H), 7.45 - 7.37 (m, 2 H), 7.38 - 7.23 (m, 3 H), 6.29 - 5.93 (m, 1 H), 5.54 - 5.42 (m, 1 H), 4.06 - 3.88 (m, 2 H), 3.54 - 3.42 (m, 2 H), 2.92 - 2.76 (m, 1 H), 1.90 -1.67 (m, 4 H)

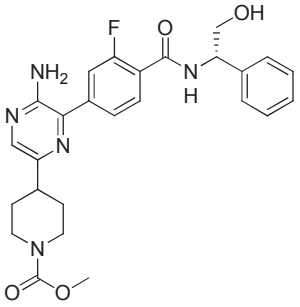
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
51	 (+/-)	(+/-)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)-benzamida	475.3	0.89	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.67 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.70 - 7.48 (m, 6 H) 7.47 - 7.22 (m, 4 H) 5.96 (t, J = 9.00 Hz, 1 H) 3.87 (d, J = 10.96 Hz, 2 H) 3.5 (m, 2 H) 2.92 - 2.70 (m, 1 H) 1.82 -1.52 (m, 4 H)
52		4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-N-metil-benzamida	421.3	0.77	^{1}H RMN (400 MHz, DSMO-D6) δ ppm 7.92 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.68 - 7.51 (m, 3 H), 7.43 - 7.26 (m, 5 H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 4.49 (s, 1

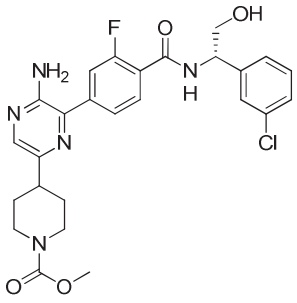
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					H), 3.97 - 3.88 (m, 2 H),3.44 (m, 2H oculto dentro del pico de agua) 2.90 (s, 1 H), 2.88 -2.80 (m, 3 H), 1.78 -1.69 (m, 4 H)
53		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-N-metil-benzamida	451.2	0.66	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 7.63 - 7.52 (m, 2 H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.38 - 7.31 (m, 3 H), 7.31 - 7.21 (m, 2 H), 5.75 (dd, J = 6.3, 8.6 Hz, 1 H), 4.76 (br. s., 1 H), 4.03 - 3.93 (m, 1 H), 3.90 (dd, J =

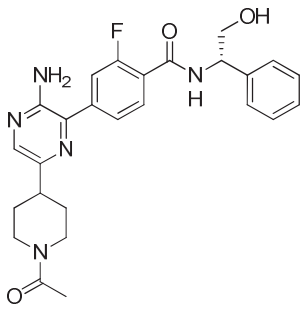
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					2.9, 11.2 Hz, 2 H), 3.40 - 3.35 (m, 6 H), 2.81 (td, J = 3.2, 6.6 Hz, 1 H), 2.76 (s, 1 H), 2.70 (s, 2 H), 1.74 - 1.67 (m, 4 H)
54		(S)(4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-fenil)(4-fenil-oxazolidin-3-il)-metanona	431.3	0.69	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.40 (br. s., 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.26 (br. s., 1 H), 6.02 (br. s., 1 H), 5.31 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 5.04 (br. s., 1 H), 3.91 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 2.82 (br. s., 1 H), 2.04 (s, 1 H), 1.71 (br. s., 2 H),

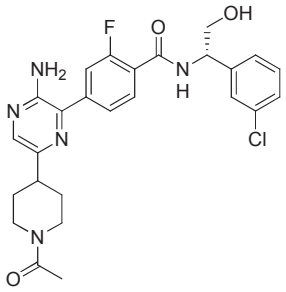
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
					1.20 (s, 2 H)
55		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	489.1	0.76	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0, 7.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 5.18 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 3.03 -2.88 (m, 1H), 1.99 -1.78 (m, 4H)

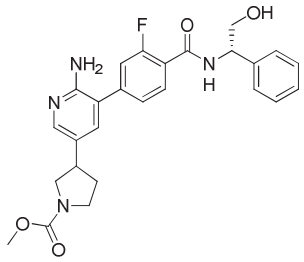
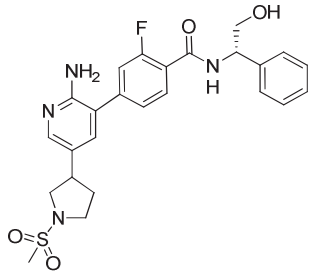
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
56		(S)-4-(3-amino-6-(1-(metil-sulfonil)-piperidin-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	514.2	0.643	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (br. s., 1 H) 7.89-7.70 (m, 2 H) 7.66-7.46 (m, 2 H) 7.41-7.07 (m, 5 H) 5.23-5.01 (m, 1 H) 3.90-3.60 (m, 4 H) 2.91-2.62 (m, 6 H) 2.06-1.61 (m, 4 H)
57		(R)-4-(3-amino-6-(1-metil-sulfonil)-piperidin-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida	532/ 534	0.85	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, J = 6.26 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.63 - 7.71-7.63 (m, 1 H) 7.60-7.47 (m, 2 H) 7.35 (s, 1 H)7.29-7.13 (m, 3 H) 5.07 - 5.19-5.07 (m, 1 H) 3.75 (d, J =

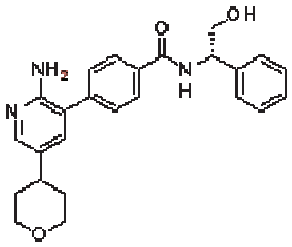
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					12.13 Hz, 2 H)) 2.86-2.65 (m, 6 H) 1.99-1.70 (m, 4 H) 1.53-1.40 (m, 3 H)
58		Síntesis de (S)-4-(5-amino-6-(3-fluoro-4-((2-hidroxi-1-fenil-etil)-carbamoil)-fenil)-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxilato de metilo	494.2	0.709	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.85-7.68 (m, 1 H), 7.42 - 7.64-7.42 (m, 2 H), 7.41-7.05 (m, 5 H), 5.22-5.00 (m, 1 H) 4.14 (d, J = 13.3 Hz, 2 H), 3.83-3.69 (m, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 2.99-2.63 (m, 3 H), 1.80 (d, J = 12.52 Hz, 2 H), 1.70-1.55 (m, 2 H)

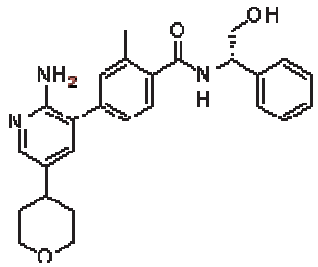
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
59		(S)-4-(5-amino-6-(4-((1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoil)-3-fluoro-fenil)-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxilato de metilo	528.2/ 530.2	0.777	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.90-7.81 (m, 2 H)7.72-7.58 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H)7.41-7.24 (m, 3 H) 5.19 (t, J = 5.67 Hz, 1 H) 4.23 (d, J = 12.91 Hz, 2 H) 3.92-3.78(m,2H) 3.70 (s, 3 H) 3.06-2.82 (m, 3 H) 1.90 (d, J = 12.52 Hz, 2 H) 1.72 (qd, J = 12.52, 4.30 Hz, 2 H)

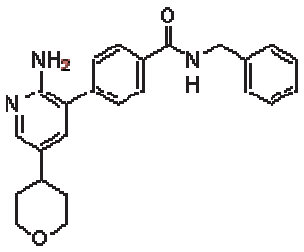
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
60		(S)-4-(6-(1-acetil-piperidin-4-il)-3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	478.2	0.609	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.81-7.69 (m, 2 H), 7.62-7.45 (m, 2 H), 7.09 - 7.37-7.09 (m, 6 H), 6.5(dd, J=8.61, 2.35 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J = 13.50, 2.15 Hz, 1 H), 5.17-5.01 (m, 1 H), 4.55 (d, J = 13.30 Hz, 1 H) 3.94 (d, J = 13.69 Hz, 1 H) 3.83-3.63 (m, 2 H) 2.88 (tt, J = 11.84, 3.62Hz, 1 H) 2.67 (td, J = 12.91, 2.35 Hz, 1 H) 2.03 (s, 3 H)1.96-1.79 (m, 2 H) 1.78-1.50 (m, 2

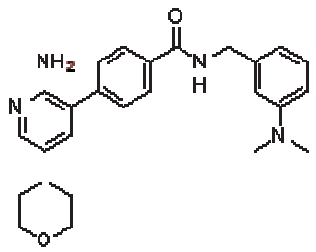
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					H)
61		(S)-4-(6-(1-acetil-piperidin-4-il)-3-amino-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	512.2/ 514.2	0.68	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.83-7.70 (m, 2H)7.64-7.48 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.14 - 7.31-7.14 (m, 3 H) 5.15-5.02 (m, 1 H) 4.55 (d, J = 13.69 Hz, 1 H) 4.01-3.88 (m, 1 H) 3.84-3.67(m, 2 H) 2.95-2.80 (m, 1 H) 2.74-2.60 (m, 1 H) 2.03 (s, 3 H)1.93-1.79 (m, 2 H) 1.78-1.53 (m, 2 H)

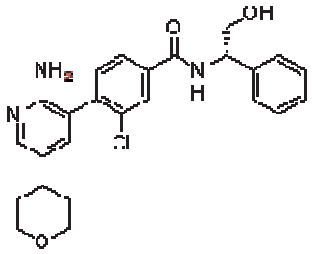
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
62		3-(6-amino-5-(3-fluoro-4-(((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-carbamoil)-fenil)-piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxilato de metilo	479.2	0.599	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.66-8.41 (m, 1 H) 7.98-7.61 (m, 3 H) 7.51-7.00 (m, 7 H) 5.26-5.02 (m, 1 H) 3.87-3.67 (m, 3H) 3.61 (s, 3 H) 3.59-3.49 (m, 1 H) 3.44-3.28 (m, 3 H) 2.22 (br. s., 1 H) 2.08-1.86 (m, 1 H)
63		4-(2-amino-5-(1-(metil-sulfonil)-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	499.2	0.565	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (dd, J = 7.24, 4.11 Hz, 1 H) 7.87 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.84-7.74 (m, 2 H) 7.42-7.10 (m, 8 H) 5.19-5.04 (m, 1 H) 3.84-3.71 (m, 2 H)

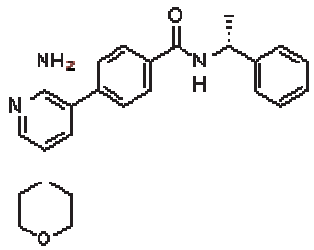
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					3.66 (dd, J = 9.78, 7.43 Hz, 1 H) 3.54-3.28 (m, 3 H) 2.84 (s, 3 H) 2.37-2.22 (m, 1 H) 2.11-1.93 (m, 1 H)
64		(S)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	418.2	0.56	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.22 Hz, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.63 Hz, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 5.38-5.51 (m, 2H), 5.00-5.14 (m, 1H), 4.91 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 3.85-3.97

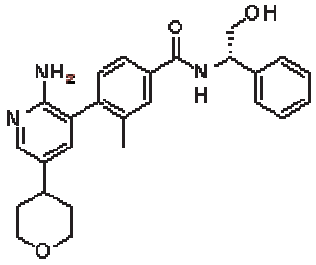
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
					(m, 2H), 3.57-3.78 (m, 2H), 3.38 (dt, J = 3.72, 10.86 Hz, 2H), 2.56-2.72 (m, 1H), 1.49-1.71 (m, 4H)
65		(S)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-benzamida	432.3	0.60	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7.76 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.15-7.22 (m, 1H), 5.04-5.20 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 2.93, 11.54 Hz, 2H), 3.59-3.81 (m, 2H), 3.37-3.52 (m, 2H), 2.67-2.85 (m, 1H),

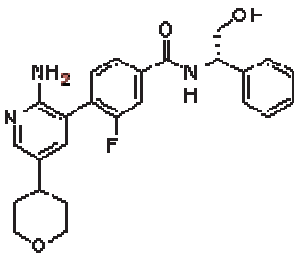
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
					2.33 (s, 3H), 1.46-1.85 (m, 4H)
66		4-(2-amino-5-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-bencil-benzamida	388.1	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.12 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.22 Hz, 2H), 7.08-7.44 (m, 6H), 4.46 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 2.35, 11.35 Hz, 2H), 2.66-2.80 (m, 1H), 1.46-1.77 (m, 4H) (dos protones de CH_2 en seguida del oxígeno estuvieron bajo agua)

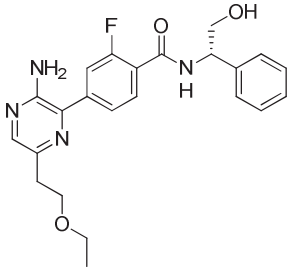
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
67		4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-(3-(dimetil-amino)-bencil)-benzamida	431.2	0.47	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.06 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.57 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.22 Hz, 3H), 7.09 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 6.71 (br. s., 1H), 6.60 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 3.84-3.97 (m, 4H), 3.33 (dt, J = 2.35, 11.35 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.74 (br. s., 1H), 1.50-1.75 (m, 4H)

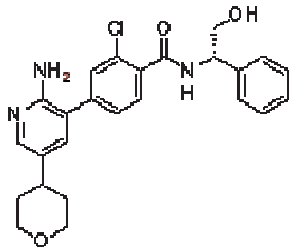
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
68		(S)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-3-cloro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	452.2	0.62	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.92 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 8.61 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.52 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 2 H), 7.30 (t, J = 7.43 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 7.04 Hz, 1 H), 4.96 - 5.18 (m, 1 H), 3.91 (dd, J = 10.96, 3.13 Hz, 2 H), 3.58 - 3.79 (m, 2 H), 3.43 (2 H),2.68 -2.91 (m,

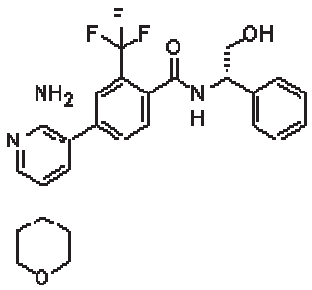
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
					1 H), 1.55 -1.82 (m, 4 H)
69		(R)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-fenil-etil)-benzamida	402.4	0.68	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 8.61Hz, 2 H), 7.69 - 7.87 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.31 - 7.36 (m, 2 H), 7.27 (t, J = 7.63 Hz, 2 H), 7.13 - 7.20 (m, 1 H), 5.15 (t, J = 7.43 Hz, 1 H), 3.75 - 3.99 (m, 2 H), 3.36 (br. s., 2 H), 2.66 -2.84 (m, 1 H), 1.53 -1.75 (m, 4 H), 1.44 (d, J =

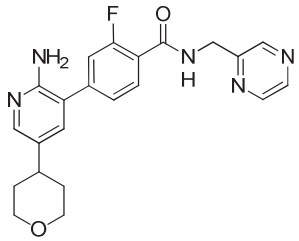
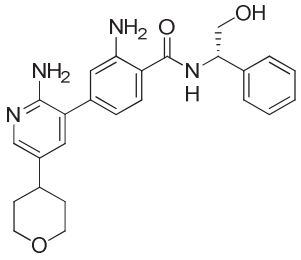
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					7.04 Hz, 3 H)
70		(S)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-3-metil-benzamida	432.4	0.60	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.88 (br. s., 1 H), 7.76 - 7.85 (m, 2 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H), 7.23 - 7.29 (m, 3 H), 7.14 - 7.20 (m, 1 H), 4.97 - 5.10 (m, 1 H), 3.87 (dd, J = 10.76, 3.33 Hz, 2 H), 3.53 - 3.74 (m, 2 H), 3.33 (d, J = 1.96 Hz, 2 H), 2.66 -2.82 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.50 -1.74 (m, 4 H)

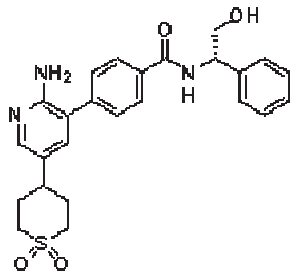
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
71		(S)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-3-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	436.5	0.59	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 7.78 - 7.93 (m, 4 H), 7.52 (t, J = 7.63 Hz, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 7.26 (t, J = 7.43 Hz, 2 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 4.99 - 5.08 (m, 1 H), 3.88 (dd, J = 10.96, 3.13 Hz, 2 H), 3.57 - 3.72 (m, 2 H), 3.30 (2 H), 2.67 -2.79 (m, 1 H), 1.53 -1.71 (m, 4 H),

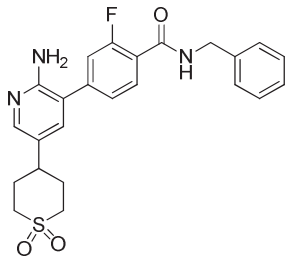
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
72		(S)-4-(3-amino-6-(2-etoxi-etil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	425.2	0.68	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.79 (s, 1 H), 7.78 - 7.74 (m, 1 H), 7.56 (dd, *J* = 1.4, 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 1.2, 11.7 Hz, 1 H), 7.36 - 7.31 (m, 2 H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 5.12 (t, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 3.83 - 3.71 (m, 2 H), 3.67 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 3.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.86 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 1.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H)

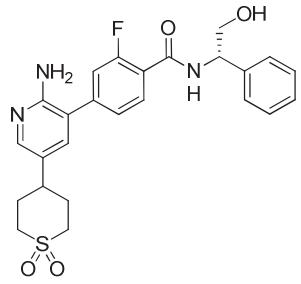
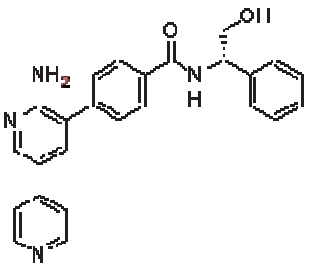
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
73		(S)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-cloro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	452.5	0.59	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 1.57 Hz, 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 1 H), 7.46 (dd, J = 8.02, 1.37 Hz, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 2 H), 7.28 (t, J = 7.43 Hz, 2 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 4.93 - 5.02 (m, 1 H), 3.84 - 3.93 (m, 2 H), 3.58 (d, J = 7.04 Hz, 2 H), 3.30 (2 H), 2.68 - 2.79 (m, 1 H), 1.55 -1.70 (m, 4

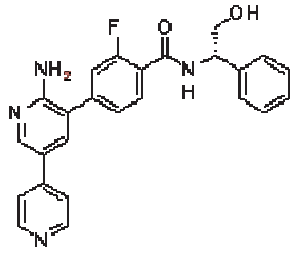
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					H)
74		(S)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-(trifluoro-metil)-benzamida	486.3	0.62	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.87 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 7.75 - 7.85 (m, 2 H),7.68 - 7.73 (m, 2 H), 7.63 - 7.68 (m, 1 H),7.31 - 7.36 (m, 2 H), 7.28 (t, J = 7.43 Hz, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 1 H), 5.02 - 5.20 (m, 1 H), 3.95 (dd, J = 11.15, 3.33 Hz, 2 H), 3.65 - 3.86 (m, 2 H), 3.45 (td, J = 11.44, 2.54 Hz, 2 H), 2.68 -2.90 (m, 1 H), 1.53 -1.87 (m, 4 H)

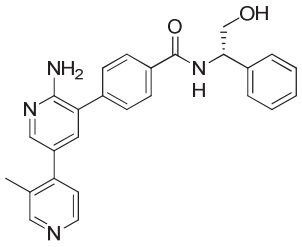
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
75		4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(pirazin-2-il-metil)-benzamida	408.1	0.47	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.92 (m, 1 H), 8.69 - 8.49 (m, 2 H), 7.87 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.44 - 7.32 (m, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 5.58 (m, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 3.89 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 2.64 (s, 1 H), 1.64 (m, 4 H).
76		(S)-2-amino-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-1-	419.3	0.57	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J = 5.1, 3.1 Hz, 2 H) 7.18 - 7.49 (m, 5 H) 6.84 (d, J = 1.6 Hz, 1

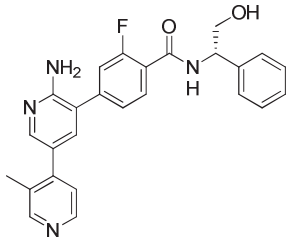
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fenil-etil)-benzamida			H) 6.74 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1 H) 5.15 - 5.26 (m, 1 H) 4.06 (dd, J = 11.0, 3.5 Hz, 2 H) 3.78 - 3.95 (m, 2 H) 3.57 (td, J = 11.5, 2.3 Hz, 2 H) 2.77 -2.97 (m, 1 H) 1.68-1.91 (m, 4 H)
77		(S)-4-(2-amino-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	466.3	0.53	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.81 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 7.92 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 1.57 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.39 -7.45 (m, 2

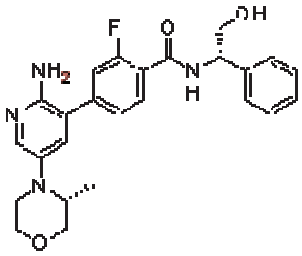
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					H), 7.35 (t, J = 7.43 Hz, 2 H), 7.24 - 7.31 (m, 1 H), 5.24 (q, J = 7.04 Hz, 1 H), 3.89 (d, J = 6.65 Hz, 2 H), 3.30 (2 H), 3.07 - 3.22 (m, 2 H), 2.99 (tt, J = 10.27, 5.38 Hz, 1 H), 2.17 -2.40 (m, 4 H)
78		4-(2-amino-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida	454.2	0.59	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.89 - 8.74 (m, 1 H), 7.94 - 7.79 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.47 - 7.28 (m, 6 H), 7.25 - 7.14 (m, 1 H), 4.47 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.14

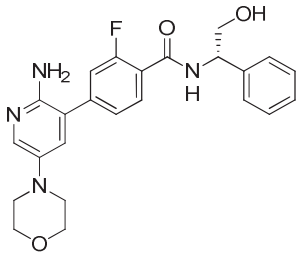
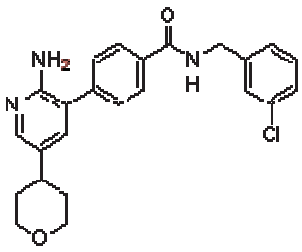
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					-2.96 (m, 2 H), 2.91 -2.74 (m, 1 H), 2.15 -2.01 (m, 4 H)
79		(S)-4-(2-amino-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	484.1	0.5	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.00 - 7.78 (m, 2 H), 7.42 (m, 1 H), 7.41 - 7.21 (m, 7 H), 5.2 (m, 1 H), 3.91 - 3.78 (m, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 3.09 (m, 2 H), 2.82 (m, 1 H), 2.29 -2.15 (m, 4 H)
80		(S)-4-(6-amino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-N-(2-hidroxi-1-	411.3	0.43	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 6.65

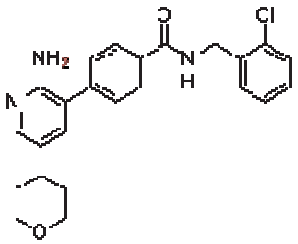
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fenil-etil)-benzamida			Hz, 2 H), 8.56 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 6.65 Hz, 2 H), 8.08 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H), 7.26 (t, J = 7.43 Hz, 2 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 5.10 - 5.19 (m, 1 H), 3.80 (d, J = 6.65 Hz, 2 H)
81		(S)-4-(6-amino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-	429.3	0.45	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 - 8.67 (m, 3 H), 8.47 - 8.55 (m, 1 H), 8.15 (d, J = 6.65 Hz, 2 H), 8.07 (d,

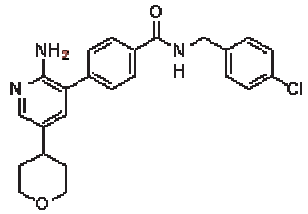
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		benzamida			J = 2.35 Hz, 1 H), 7.81 (t, J = 7.43 Hz, 1 H), 7.31 - 7.42 (m, 4H), 7.27 (t, J = 7.63 Hz, 2 H), 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 5.13 (t, J = 5.87 Hz, 1 H), 3.70 - 3.85 (m, 2 H)
82		(S)-4-(6-amino-3'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	425.1	0.44	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 8.78 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.75 (br. s., 2 H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.40 (d,

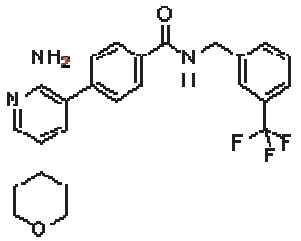
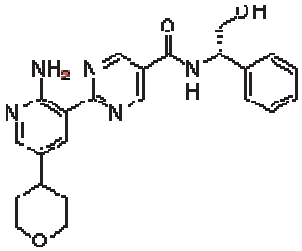
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					J = 7.4 Hz, 2 H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.11 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 3.78 - 3.63 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H)
83		(S)-4-(6-amino-3'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	443.3	0.44	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1 H),8.62 (s, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 7.83 - 7.66 (m, 2 H), 7.55 - 7.21 (m, 7 H), 5.06 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 3.66 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H)

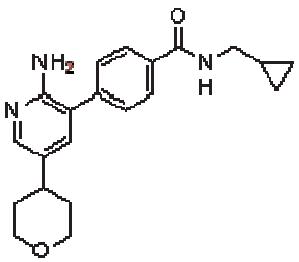
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
84		4-(2-amino-5-((R)-3-metil-morfolino)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	451.3	0.58	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.79 - 7.86 (m, 1 H), 7.75 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.31 - 7.44 (m, 6 H), 7.30 (d, J = 2.74 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 7.43 Hz, 1 H), 5.19 (t, J = 6.06 Hz, 1 H), 3.72 - 3.90 (m, 4 H), 3.41 - 3.50 (m, 1 H), 3.32 - 3.36 (m, 1 H), 3.11 (t, J = 1.57 Hz, 1 H), 2.96 - 3.02 (m, 2 H), 0.91 (d, J = 6.65 Hz, 3 H)

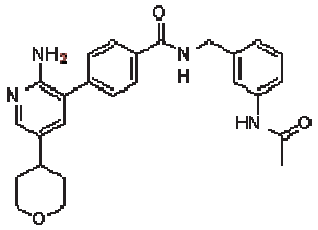
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
85		(S)-4-(2-amino-5-morfolin-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	419.3	0.54	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2 H) 7.87 (d, J = 2.7 Hz, 1 H) 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2 H) 7.24 - 7.48 (m, 6 H) 5.19 - 5.30 (m, 1H) 3.90 (m, 2H)- 3.85 (m, 4 H) 3.12 (m, 4 H)
86		4-(2-amino-5-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-(3-cloro-bencil)-benzamida	422.3	0.72	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.04 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.91 (d, J = 2.05 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.22 - 7.43 (m, 4 H),

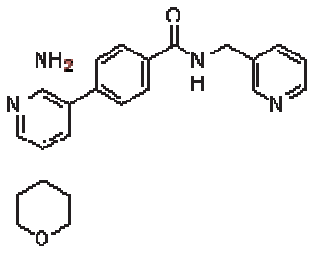
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
					4.59 (s, 2 H), 3.93 - 4.13 (m, 2 H), 3.54 (td, J = 11.43, 2.93 Hz, 2 H), 2.77 -2.96 (m, 1 H), 1.65 -1.91 (m, 4 H)
87		4-(2-amino-5-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-(2-cloro-bencil)-benzamida	422.3	0.71	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 2.05 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.28 - 7.38 (m, 2 H), 7.13 - 7.26 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.88 - 4.02 (m, 2 H), 3.45 (td, J = 11.43, 2.93 Hz, 2

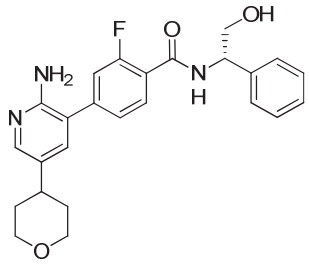
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
					H), 2.68 -2.85 (m, 1 H), 1.61 -1.78 (m, 4 H)
88		4-(2-amino-5-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-(4-cloro-bencil)-benzamida	422.3	0.71	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.93 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.81 (d, J = 2.05 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.50 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 1.17 Hz, 4 H), 4.49 (s, 2 H), 3.87 - 4.02 (m, 2 H), 3.45 (td, J = 11.36, 2.78 Hz, 2 H), 2.68 -2.85 (m, 1 H), 1.62 -1.79 (m, 4 H)

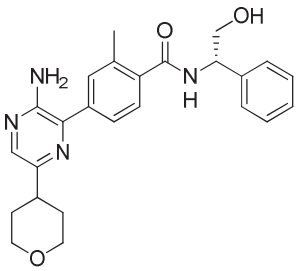
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
89		4-(2-amino-5-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-(3-(trifluoro-metil)-bencil)-benzamida	456.3	0.74	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 (d, J = 8.50 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 2.05 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.40 - 7.61 (m, 6 H), 4.58 (s, 2 H), 3.89 - 4.01 (m, 2 H), 3.45 (td, J = 11.43, 2.93 Hz, 2 H), 2.69 -2.85 (m, 1 H), 1.62 -1.77 (m, 4 H)
90		(S)-2-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-1-	420.3	0.56	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.29 -9.42 (m, 3 H), 8.00 (d, J = 2.05 Hz, 1 H), 7.21 - 7.52 (m, 5 H), 5.25 (t, J =

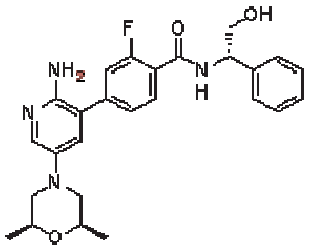
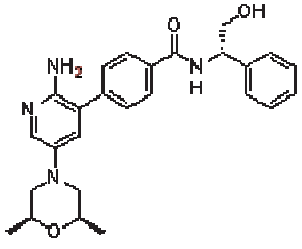
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
		fenil-etil)-pirimidin-5-carboxa-mida			6.74 Hz, 1 H), 3.98 - 4.16 (m, 2 H), 3.81 - 3.96 (m, 2 H)3.59 (td, J = 11.43, 2.93 Hz, 2 H), 2.85 - 3.05 (m, 1 H), 1.76 -1.91 (m, 4 H)
91		4-(2-amino-5-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-(ciclo-propil-metil)-benzamida	352.2	0.56	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.90 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 3.95 (dd, J = 10.96, 3.52 Hz, 2 H), 3.45 (td, J = 11.64, 2.54 Hz, 2 H), 3.18 (d, J =

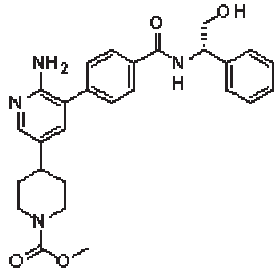
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
					7.43 Hz, 2 H), 2.71 -2.84 (m, 1 H), 1.58 -1.78 (m, 4 H), 0.96 -1.10 (m, 1 H), 0.38 - 0.52 (m, 2 H), 0.11 - 0.28 (m, 2 H)
92		N-(3-acetamido-bencil)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-benzamida	445.4	0.54	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.02 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.89 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 1.57 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H),7.58 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 7.30 - 7.41 (m, 1 H), 7.26 (t, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.06 - 7.13 (m, 1 H), 4.53 - 4.63 (m,

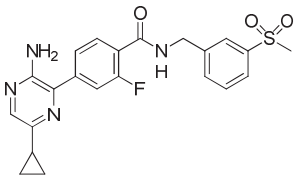
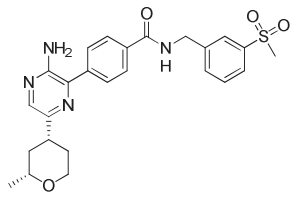
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					2 H), 4.02 (dd, J = 10.96, 3.52 Hz, 2 H), 3.53 (td, J = 11.54, 2.35 Hz, 2 H), 2.78 -2.93 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.64 -1.88 (m, 4 H)
93		4-(2-amino-5-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-N-(piridin-3-il-metil)-benzamida	389.2	0.42	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71 (s, 1 H), 8.59 (d, J = 5.09 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.74 - 7.86 (m, 2 H), 7.69 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 4.59 - 4.68 (m, 2 H), 3.94 (dd, J =

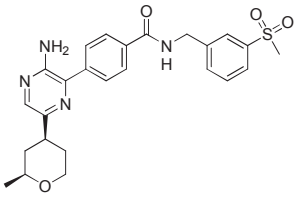
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					10.96, 3.52 Hz, 2 H), 3.45 (td, J = 11.44, 2.54 Hz, 2 H),2.70 -2.84 (m, 1 H), 1.58 -1.80 (m, 4 H)
94		(S)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	436	0.58	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60 -1.77 (m, 4 H) 2.71 - 2.83 (m, 1 H) 3.45 (td, J = 11.44, 2.54 Hz, 2 H) 3.70 - 3.83 (m, 2 H) 3.95 (dd, J = 11.35, 3.13 Hz, 2 H) 5.09 - 5.17 (m, 1 H) 7.15 - 7.22 (m, 1 H) 7.27 (t, J = 7.43 Hz, 2 H) 7.29 - 7.36 (m, 4 H) 7.70 (d, J =

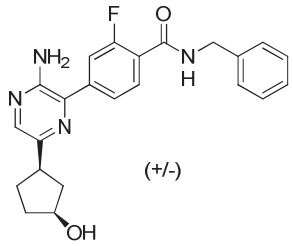
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
					1.96 Hz, 1 H) 7.80 (t, J = 8.02 Hz, 1 H) 7.84 (d, J = 2.35 Hz, 1 H).
95		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-benzamida	433.2	0.59	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.58-7.49 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.39 - 7.27 (m, 4 H), 7.25-7.18 (m, 1 H), 5.02 (m, 1 H), 3.93 - 3.87 (m, 2 H), 3.64 - 3.57 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H, oculto detrás de DMSO), 2.81 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.74 -1.66 (m, 4 H).

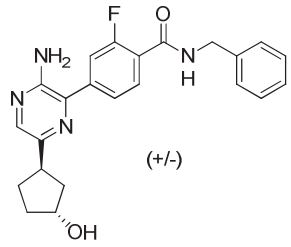
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
96		4-(2-amino-5-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolino)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	465.4	0.63	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.83 - 7.95 (m, 2 H), 7.24 - 7.51 (m, 8 H), 5.22 (t, J = 6.01 Hz, 1 H), 3.71 - 3.94 (m, 4 H), 3.44 (d, J = 10.84 Hz, 2 H), 2.34 (t, J = 10.99 Hz, 2 H), 1.22 (d, J = 6.15 Hz, 6 H)
97		4-(2-amino-5-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolino)-piridin-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	447.6	0.61	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23 (d, J = 7.33 Hz, 2 H), 8.06 (br. s., 1 H), 7.79 (d, J = 7.62 Hz, 2 H), 7.41 - 7.68 (m, 6 H), 5.41 (br. s., 1 H),

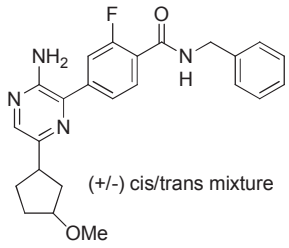
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					3.87 - 4.18 (m, 4 H), 3.62 (d, J = 12.31 Hz, 2 H), 2.52 (t, J = 10.70 Hz, 2 H), 1.31 - 1.52 (m, 6 H)
98		(S)-4-(6-amino-5-(4-((2-hidroxi-1-fenil-etil)-carbamoil)-fenil)-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de metilo	475.2	0.60	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 - 8.12 (m, 2 H), 7.91 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.53 - 7.66 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H), 7.21 - 7.48 (m, 5 H), 5.24 (d, J = 6.74 Hz, 1 H),4.26 (d, J = 12.89 Hz, 2 H), 3.89 (d, J = 6.74 Hz, 2 H), 3.69 (d, J = 1.76 Hz, 3 H), 2.73 - 3.03 (m, 3 H),

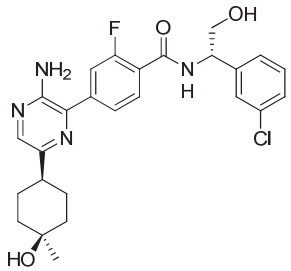
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					1.90 (d, J = 12.60 Hz, 2 H), 1.51 - 1.72 (m, 2 H)
99		4-(3-amino-6-ciclo-propil-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(3-(metil-sulfonil)-bencil)-benzamida	441.2	0.69	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.82 - 7.91 (m, 3H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.69 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 11.5, 1.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.06 (tt, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 0.84 -1.02 (m, 4H)
100		4-(3-amino-6-((2R,4R)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-	481.2	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.94 - 8.01 (m, 3 H) 7.81 - 7.89 (m, 4 H) 7.73

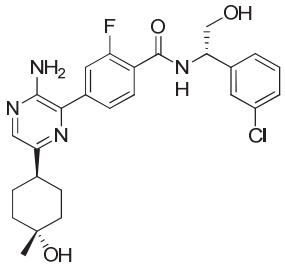
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		il)-pirazin-2-il)-N-(3-(metil-sulfonil)-bencil)-benzamida			(d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 1 H) 4.69 (s, 2 H) 4.00 - 4.09 (m, 1 H) 3.53 - 3.65 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 2.87 -2.98 (m, 1 H) 1.74 -1.92 (m, 3 H) 1.44 -1.56 (m, 1 H) 1.24 - 1.39 (m, 1 H) 1.19 (d, J = 6.26 Hz, 3 H)
101		4-(3-amino-6-((2S,4S)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(3-(metil-sulfonil)-	481.2	0.65	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 7.99 (d, J = 8.22 Hz, 2 H) 7.76 - 7.90 (m, 5 H) 7.57 - 7.69 (m, 2 H) 4.59 (d, J = 5.87 Hz, 2 H) 3.39

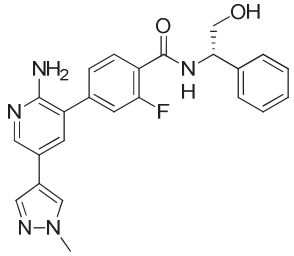
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		bencil)-benzamida			- 3.50 (m, 2 H) 3.18 (s, 3 H) 2.79 -2.91 (m, 1 H) 1.58 -1.84 (m, 3 H) 1.29 -1.43 (m, 1 H) 1.09 (d, J = 6.26 Hz, 3 H)
102	 (+/-)	(+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida	407.3	0.71	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.91 (s, 1 H), 7.87 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 7.64 - 7.56 (m, 1 H), 7.44 - 7.31 (m, 4 H), 7.28 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.39 - 4.31 (m, 1 H), 2.34 (ddd, J = 5.9, 8.6, 13.7 Hz, 1 H),

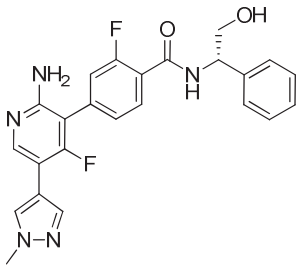
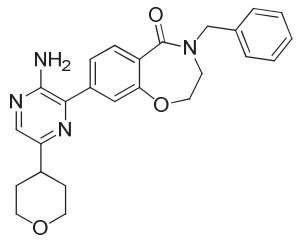
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
					2.10 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1 H), 1.99 -1.75 (m, 4 H)
103	 (+/-)	(+/-)-4-(3-amino-6-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida	407.3	0.69	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ ppm 7.91 (s, 1 H), 7.87 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 7.64 - 7.56 (m, 1 H), 7.44 - 7.31 (m, 4 H), 7.28 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.39 - 4.31 (m, 1 H), 2.34 (ddd, J = 5.9, 8.6, 13.7 Hz, 1 H), 2.10 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1 H), 1.99 -1.75 (m, 4 H)

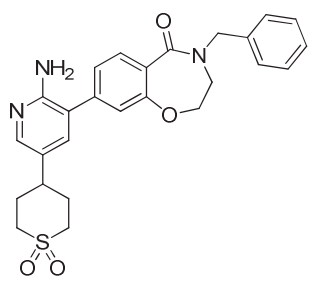
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
104	 (+/-) cis/trans mixture	4-(3-amino-6-(3-metoxi-ciclopentil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida	421.3	0.84	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.25 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.77 - 7.71 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.38 (br. s., 2 H), 7.37 (br. s., 3 H), 7.34 - 7.28 (m, 2 H), 7.13 - 7.04 (m, 2 H), 4.72 (d, J = 5.5 Hz, 3 H), 4.63 (br. s., 3 H), 4.02 - 3.97 (m, 1 H), 3.97 - 3.91 (m, 1 H), 3.37 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.32 (s, 2 H), 3.16 (t, J = 8.8

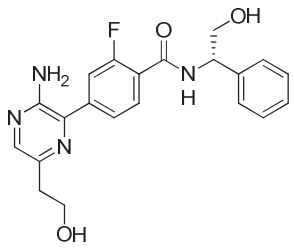
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					Hz, 1 H), 2.47 - 2.36 (m, 1 H), 2.20 -2.10 (m, 2 H), 2.10 -2.01 (m, 1 H), 2.01 -1.94 (m, 1 H), 1.94 - 1.85 (m, 3 H), 1.81 -1.73 (m, 1 H)
105		4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	499.2	0.76	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4)) δ ppm 7.91 - 7.84 (m, 2 H) 7.71 (dd, J = 8.04, 0.79 Hz, 1 H) 7.66 (d, J = 11.35 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.42 - 7.35 (m, 2 H) 7.34 - 7.28 (m, 1 H) 5.26 - 5.18 (m, 1 H) 3.88 (dd, J = 8.67, 6.15 Hz, 2

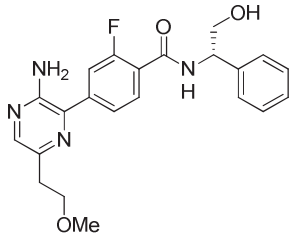
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
					H) 2.71 -2.61 (m, 1 H) 2.06 – 1.95 (m, 2 H) 1.85 - 1.73 (m, 4 H) 1.63 -1.52 (m, 2 H) 1.26 (s, 3 H).
106		4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	499.1	0.71	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d4)) δ ppm 7.93 - 7.85 (m, 2 H) 7.70 (dd, J = 8.04, 1.42 Hz, 1 H) 7.65 (d, J = 11.66 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.42 - 7.35 (m, 2 H) 7.34 - 7.29 (m, 1 H) 5.26 - 5.18 (m, 1 H) 3.95 – 3.81 (m, 2 H) 2.78 - 2.69 (m, 1 H) 2.00– 1.90 (m, 2 H) 1.85 -1.72 (m,

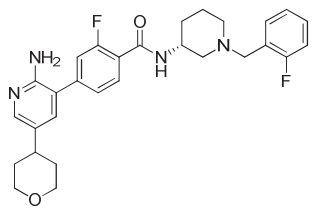
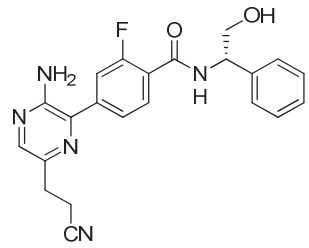
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					4 H) 1.70 -1.61 (m, 2 H) 1.31 (s, 3 H)
107		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	432.2	0.58	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 - 7.93 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 4H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.32 (m, 1H), 5.22 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 - 3.91 (m, 2H)

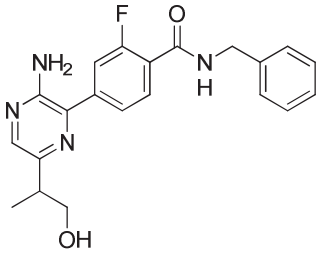
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
108		(S)-4-(2-amino-4-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	323.4	0.60	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 8.22 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.91 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.86 - 7.72 (m, 2 H) 7.38 - 7.26 (m, 6 H) 7.20 (d, J = 7.43 Hz, 1 H) 5.13 (t, J = 6.06 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.82 - 3.69 (m, 2 H)
109		4-bencil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-3,4-dihidro-benzo-[f][1,4]-	431.3	0.73	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1 H), 7.44 - 7.25 (m, 6 H), 4.79 (s, 2 H), 4.27

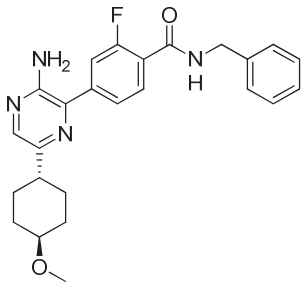
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		oxazepin-5(2H)-ona, 8-(3-amino-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-4-bencil-3,4-dihidro-benzo-[f][1,4]-oxazepin-5(2H)-ona			(t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.94 (td, J = 3.1, 11.0 Hz, 2 H), 3.57 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.50 - 3.35 (m, 2 H), 2.86 (s, 1 H), 1.82 -1.67 (m, 4 H)
110		8-(2-amino-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piridin-3-il)-4-bencil-3,4-dihidro-	478.1	0.61	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.43 - 7.26 (m, 6 H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 4.27 (t, J

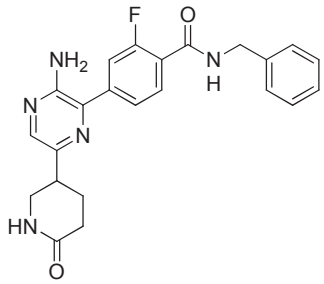
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		benzo-[f][1,4]-oxazepin-5(2H)-ona			= 5.0 Hz, 2 H), 3.58 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 3.34 - 3.22 (m, 2 H), 3.19 - 3.07 (m, 2 H), 2.94 (s, 1 H), 2.21 -2.07 (m, 4 H)
111		(S)-4-(3-amino-6-(2-hidroxi-etil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	397.2	0.53	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ ppm 7.89 (s, 1 H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 1.2, 11.7 Hz, 1 H), 7.44 - 7.31 (m, 4 H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.20 (s, 1 H), 3.90 - 3.79 (m, 4 H), 2.87 (t,

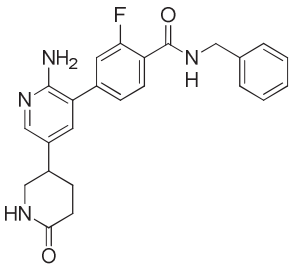
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					J = 6.5 Hz, 2 H).
112		(S)-4-(3-amino-6-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	411.3	0.62	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ ppm 7.89 (s, 1 H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1 H), 7.61 - 7.55 (m, 1 H), 7.44 - 7.39 (m, 2 H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.19 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 3.87 - 3.82 (m, 2 H), 3.70 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.92 (t, J = 6.5 Hz, 2 H).

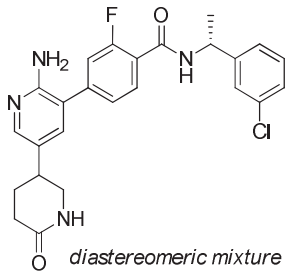
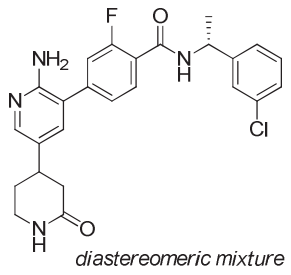
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
113		(R)-4-(2-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(2-fluoro-bencil)-piperidin-3-il)-benzamida	507.3	0.52	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.92 - 7.87 (m, 1 H), 7.86 - 7.76 (m, 2 H), 7.64 - 7.51 (m, 2 H), 7.45 - 7.37 (m, 1 H), 7.37 - 7.23 (m, 2 H), 4.54 - 4.40 (m, 3 H), 4.09 - 3.95 (m, 2 H), 3.59 - 3.44 (m, 2 H), 2.92 -2.78 (m, 1 H), 2.64 (s, 1 H), 2.20 -1.98 (m, 3 H), 1.99 - 1.52 (m, 8 H).
114		(S)-4-(3-amino-6-(2-ciano-etil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-	406.3	0.63	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ ppm 7.94 (s, 1 H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.69 (d,

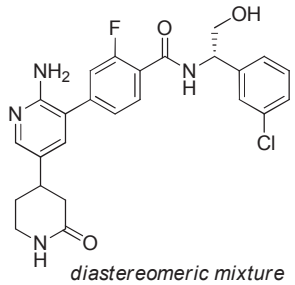
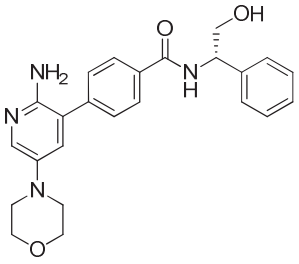
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida			J = 8.2 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 7.43 - 7.38 (m, 2 H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.22 - 5.16 (m, 1 H), 3.89 - 3.79 (m, 2 H), 3.01 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2 H)
115		(+/-)-4-(3-amino-6-(1-hidroxi-propan-2-il)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida	381.2	0.67	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ ppm 7.90 - 7.77 (m, 2 H), 7.67 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 1.4, 11.9 Hz, 1 H), 7.40 - 7.29 (m, 4 H), 7.28 - 7.21 (m,

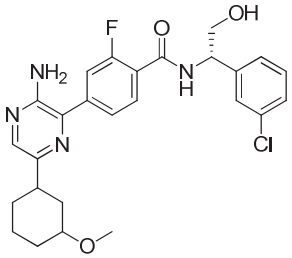
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.76 (dd, J = 7.4, 10.6 Hz, 1 H), 3.67 (dd, J = 5.9, 10.6 Hz, 1 H), 3.02 -2.93 (m, 1 H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)
116		4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida	435.2	0.85	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.92 - 7.79 (m, 2 H) 7.66 (dd, J = 8.02, 1.37 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J = 11.54, 1.37 Hz, 1 H) 7.43 - 7.30 (m, 4 H) 7.30 - 7.22 (m, 1 H) 4.61 (s, 2 H) 3.40 - 3.35 (m, 3 H) 3.26 (t, J = 3.91 Hz, 1 H) 2.74 -2.61 (m, 1 H)

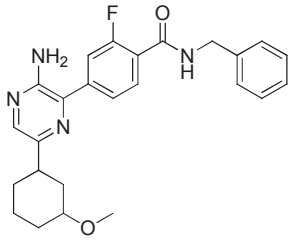
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					2.20 (d, J = 9.39 Hz, 2 H) 1.99 (d, J = 12.91 Hz, 2 H) 1.65 (qd, J = 13.04, 3.13 Hz, 2 H) 1.41 -1.25 (m, 2 H)
117		(+/-)-4-(3-amino-6-(6-oxo-piperidin-3-il)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida	420.2	0.61	^{1}H RMN (CD_3OD) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 11.7, 1.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.45 (m, 4H), 7.22 - 7.30 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.15 - 3.26 (m, 1H), 2.40

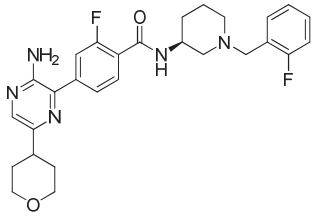
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
					-2.57 (m, 2H), 2.06 -2.24 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H)
118		(+/-)-4-(2-amino-5-(6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida	419.3	0.55	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.88 - 8.77 (m, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.92 - 7.83 (m, 4H), 7.48 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 4.69 - 4.54 (m, 2H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 2.55 -2.39 (m, 2H), 2.16 - 1.99 (m, 2H)

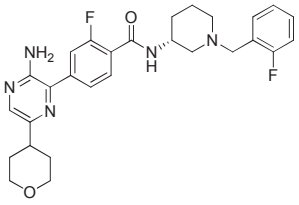
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
119	 *diastereomeric mixture*	4-(2-amino-5-(6-oxo-piperidin-3-il)-piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-benzamida	467.3	0.66	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.97 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 6H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 5.31 - 5.16 (m, 1H), 3.59 - 3.34 (m, 2H), 3.21 - 3.05 (m, 1H), 2.59 -2.38 (m, 2H), 2.19 -2.01 (m, 2H), 1.57 (m, 3H).
120	 *diastereomeric mixture*	4-(2-amino-5-(2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-2-fluoro-	467.2	0.66	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.94 (m, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.35 (s, 6H), 5.24 (m, 1H), 2.67 -2.4 (m, 2H), 2.1 - 1.94 (m, 2H), 1.57

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		benzamida			(m, 3H), 1.26 (m, 2H).
121	 *diastereomeric mixture*	4-(2-amino-5-(2-oxo-piperidin-4-il)-piridin-3-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	483.2	0.56	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89 - 7.69 (m, 2H), 7.27 (s, 7H), 5.17 - 5.01 (m, 1H), 3.87 - 3.64 (m, 2H), 3.44 - 3.31 (m, 3H), 2.62 -2.24 (m, 2H), 2.12 -1.74 (m, 2H).
122		(S)-4-(2-amino-5-morfolin-piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	419.3	0.54	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2 H) 7.87 (d, J = 2.7 Hz, 1 H) 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2 H) 7.24 - 7.48 (m, 6 H) 5.19

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					- 5.30 (m, 1H) 3.90 (m, 2H)- 3.85 (m, 4 H) 3.12 (m, 4 H)
123	 *diastereomeric mixture; cis on cyclohexane ring*	cis-4-(3-amino-6-(3-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	499.2	0.82	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 7.99 - 7.78 (m, 2 H) 7.72 - 7.52 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.41 - 7.17 (m, 3 H) 5.24 - 5.08 (m, 1 H) 3.86 (t, J = 6.06 Hz, 2 H) 3.43 (m, 1H) 3.38 (s, 3 H) 2.75 (ddd, J = 12.03, 8.71, 3.52 Hz, 1 H) 2.40 - 2.02 (m, 2 H) 1.99 -1.74 (m, 2 H) 1.59 -1.37 (m, 3 H) 1.18 (dd, J =

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					11.35, 3.13 Hz, 1 H)
124		(+/-)-cis-4-(3-amino-6-(3-metoxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-bencil-2-fluoro-benzamida	435.2	0.85	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 8.00 - 7.79 (m, 2 H) 7.74 - 7.52 (m, 2 H) 7.43 - 7.31 (m, 4 H) 7.30 - 7.22 (m, 1 H) 4.61 (s, 2 H) 3.37 (s, 3 H) 2.73 (t, J = 3.33 Hz, 1 H) 2.27 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 2.14 (d, J = 12.13 Hz, 1 H) 1.99 - 1.82 (m, 2 H) 1.52 -1.39 (m, 3 H) 1.24 -1.10 (m, 1 H)

Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
125		(S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(1-(2-fluoro-bencil)-piperidin-3-il)-benzamida	0.58	508.3	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.80 (s, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.61 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1 H), 7.57 - 7.43 (m, 3 H), 7.32 - 7.15 (m, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 3.95 (dd, J = 2.6, 11.6 Hz, 2 H), 3.48 (dt, J = 2.5, 11.7 Hz, 3 H), 2.92 -2.75 (m, 1 H), 2.56 (s, 2 H), 1.89 -1.65 (m, 10 H).

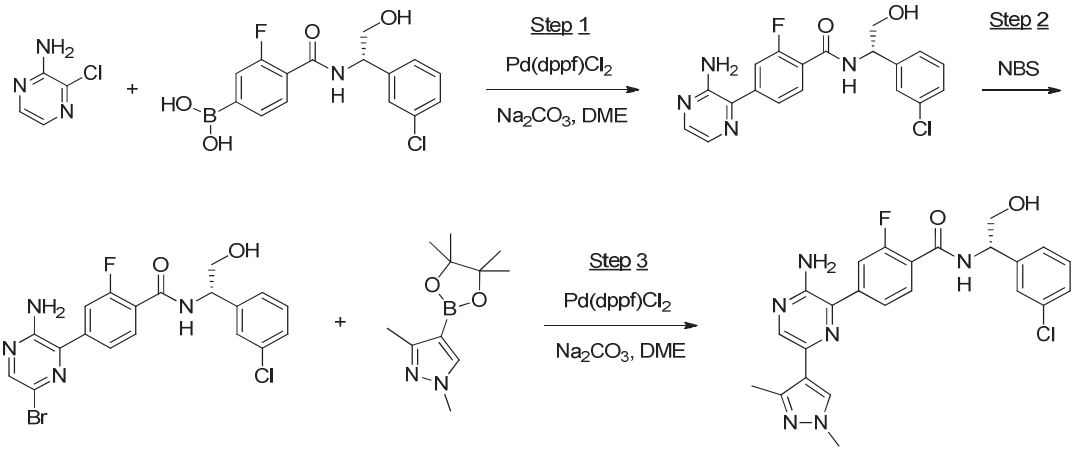
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
126		(R)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(1-(2-fluoro-bencil)-piperidin-3-il)-benzamida	508.4	0.63	^{1}H RMN 400 MHz,CD_3OD) δ ppm 7.91 (s, 1 H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 7.67 - 7.55 (m, 3 H), 7.41 - 7.27 (m, 2 H), 4.49 (br. s., 2 H), 4.34 (br. s., 1 H), 4.10 - 4.01 (m, 2 H), 3.75 (br. s., 1 H), 3.64 - 3.51 (m, 4 H), 3.02 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.00 - 2.88 (m, 2 H), 2.12 (br. s., 2 H), 1.97 -1.78 (m, 5 H), 1.68 (d, J = 10.2 Hz, 1 H)

Método 2

Ejemplo 127

Síntesis de (S)-4-(3-amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 53



Paso 1. (S)-4-(3-amino-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

A la mezcla de reacción de 3-cloro-pirazin-2-amina (288 miligramos, 2.22 milimoles), se agregaron ácido (S)-4-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil-carbamoil)-3-fluoro-fenil-borónico (500 miligramos, 1.48 milimoles), $PdCl_2$(dppf)-DCM (108 miligramos, 0.148 milimoles), DME (1.1 mililitros), y Na_2CO_3 2M (3.703 mililitros). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (120°C, 12 minutos). A la mezcla de reacción, se le agregó sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo se volvió a purificar mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con EtOAc (que contenía el 10 por ciento de MeOH) en heptano. Las fracciones puras

se combinaron y se concentraron, para proporcionar 389 miligramos del producto deseado en un 68 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 387 (MH^+), 0.69 minutos.

Paso 2. (S)-4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

A una solución de (S)-4-(3-amino-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (389 miligramos, 1.006 milimoles) en acetonitrilo (21 mililitros), se le agregó NBS (171 miligramos, 0.961 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. Después de apagarse con $NaHCO_3$ saturado, y de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc 3 veces, la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, se secó, se filtró, y se concentró. El material crudo se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 367 (MH^+), 0.88 minutos.

Paso 3. (S)-4-(3-amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

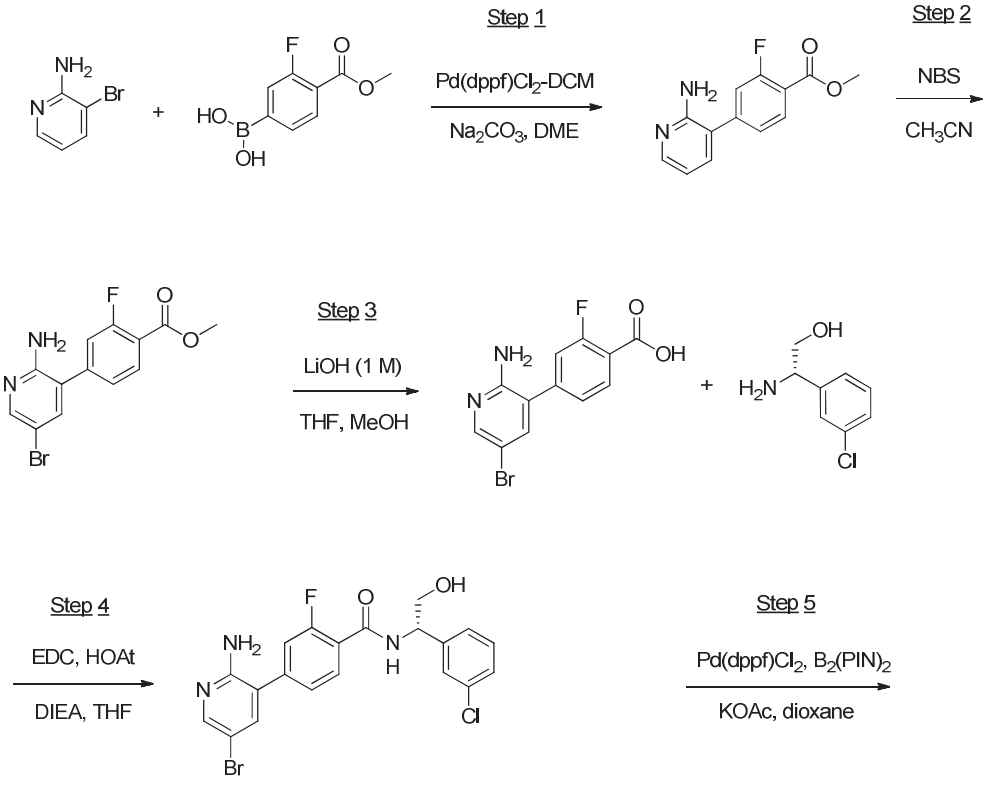
A la mezcla de reacción de (S)-4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (40 mili-gramos, 0.086 milimoles), 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (38.2 miligramos, 0.172 milimoles), $PdCl_2$(dppf)-DCM (6.28 miligramos, 8.59 micromoles), y DME (644 microlitros), se le agregó Na_2CO_3 2 M (215 microlitros). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (120°C, 12 minutos). A la mezcla de reacción, se le agregó sulfato de sodio anhidro, se filtró, y

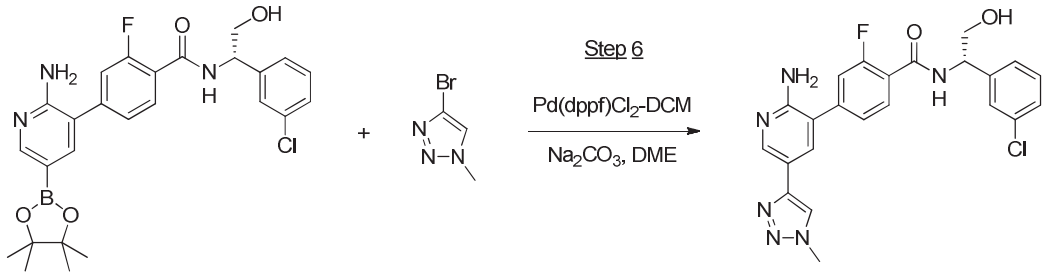
se concentró. El producto crudo se purificó mediante auto-preparación para proporcionar 25 miligramos del producto deseado como una sal de ácido trifluoro-acético. LCMS (m/z): 481.3 (MH^+), 0.73 minutos; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.66 (d, J = 6.26 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 7.76 - 7.51 (m, 3 H) 7.45 - 7.16 (m, 3 H) 5.07 – 4.09 (m, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.62 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H).

Ejemplo 128

Síntesis de (S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 54





Paso 1. 4-(2-amino-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

A la 3-bromo-piridin-2-amina (5 gramos, 28.9 milimoles) en un matraz de fondo redondo de 500 mililitros, se le agregaron ácido (3-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-borónico (7.44 gramos, 37.6 milimoles), $PdCl_2$(dppf)-DCM (2.115 gramos, 2.89 milimoles), DME (108 mililitros), y una solución de Na_2CO_3 2M (36.1 mililitros). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua tres veces, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc (que contenía el 10 por ciento de MeOH)/heptano, proporcionando 5.6 gramos del 4-(2-amino-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de metilo en un 79 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 247.1 (MH^+), 0.50 minutos.

Paso 2. 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

A una solución de 4-(2-amino-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (5.64 gramos, 22.90 milimoles) en acetonitrilo (229 mililitros), se le agregó NBS (4.16 gramos, 23.36 milimoles) en dos porciones a

0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. Después de apagarse con $Na_2S_2O_3$ saturado y $NaHCO_3$, se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc 3 veces, la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera. Se secó y se concentró. El material crudo se trituró con éter para proporcionar 7.05 gramos del 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de metilo en un 95 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 327.1 (MH^+), 0.66 minutos.

Paso 3. Ácido 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico

A una solución de 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (1.9 gramos, 5.84 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (19.48 mililitros), y metanol (MeOH) (9.74 mililitros, Proporción: 1.000), se le agregó LiOH (solución acuosa 1 M) (10.52 mililitros, 10.52 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. Después de agregar HCl 1N (1.9 mililitros) hasta un pH de 5, la mezcla de reacción se procesó con EtOAc, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El ácido 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico crudo se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 311.1/313.1 (MH^+), 0.5 minutos.

Paso 4. (S)-4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

A una solución del ácido 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-benzoico (300 miligramos, 0.964 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (8.036 mililitros), se le agregó (S)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-

etanol (331 miligramos, 1.157 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. Después de que se agregó agua, la mezcla de reacción se procesó con EtOAc, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La (S)-4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida cruda se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 464.1/466.1 (MH^+), 0.69 minutos.

Paso 5. (S)-4-(2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

A una solución de (S)-4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (85 miligramos, 0.183 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (93 miligramos, 0.366 milimoles), y $PdCl_2$(dppf) (26.8 miligramos, 0.037 milimoles) en dioxano (610 microlitros), se le agregó acetato de potasio (54 miligramos, 0.549 milimoles). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (120°C durante 20 minutos). La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite. Después de que casi se concentró el filtrado, se utilizó la (S)-4-(2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida cruda para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 430.2 (MH^+ para el ácido borónico), 0.57 minutos.

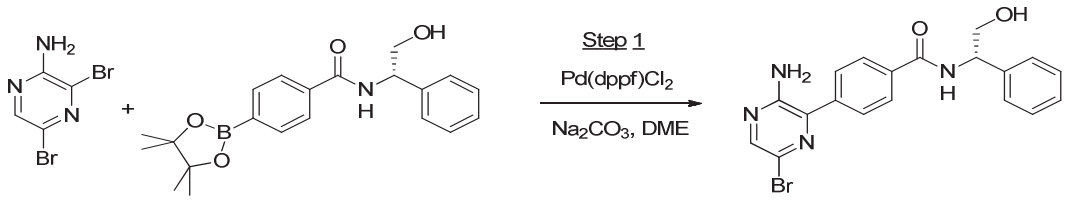
Paso 6. (S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

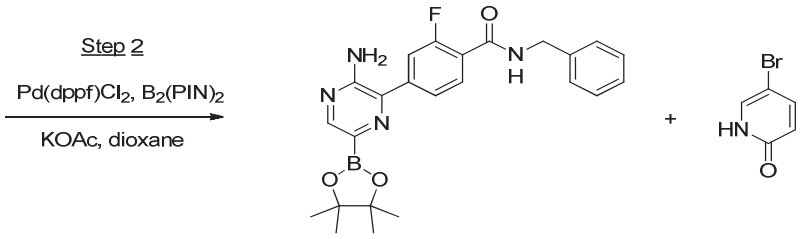
A una solución de la (S)-4-(2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida cruda (30 miligramos, 0.059 milimoles) en dioxano residual, se le agregaron 4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol (14.24 miligramos, 0.088 milimoles), $PdCl_2$(dppf) (42.9 miligramos, 0.059 milimoles), DME (195 microlitros), y Na_2CO_3 2 M (130 microlitros), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. Después de que se agregaron agua y EtOAc, la capa orgánica se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación. Las fracciones puras se liofilizaron, proporcionando la (S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (25 por ciento en 2 pasos). LCMS (m/z): 467.3 (MH^+), 0.61 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.64 (m, 1 H), 8.31 (m, 1 H), 8.25 (m, 2 H), 8.2 (m, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.28 (m, 2 H), 7.22 (m, 1 H), 5.11 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.78 (m, 2 H).

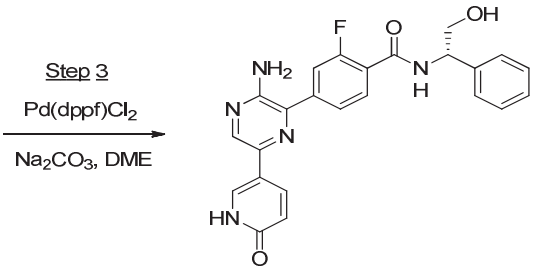
Ejemplo 129

Síntesis de (S)-4-(3-amino-6-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Esquema 55







Paso 1. (S)-4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

A una solución de 3,5-dibromo-pirazin-2-amina (826 mili-gramos, 3.27 milimoles), (S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida (600 miligramos, 1.634 milimoles), y aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (133 miligramos, 0.163 milimoles) en DME (12.3 mililitros), se le agregó Na_2CO_3 2 M (4.08 mililitros). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (120°C, 10 minutos). La mezcla de reacción se procesó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. El producto

crudo se purificó mediante cromatografía en sílice por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc (que contenía el 10 por ciento de MeOH) en heptano, y se trituró con éter, para proporcionar 800 miligramos de la (S)-4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida. LCMS (m/z): 415 (MH^+), 0.73 minutos.

Paso 2. (S)-4-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

A una solución de (S)-4-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida (50 miligramos, 0.121 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (61.4 miligramos, 0.242 milimoles), y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (9.88 miligramos, 0.012 milimoles) en dioxano (302 microlitros), se le agregó acetato de potasio (35.6 miligramos, 0.363 milimoles) justo después de desgasificar. La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (120°C durante 20 minutos). Después de diluirse con EtOAc, la mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite. Después de concentrarse, se utilizó la (S)-4-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida cruda para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 379 (MH^+ para el ácido borónico), 0.47 minutos.

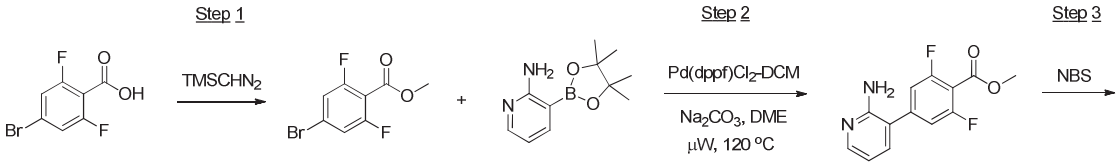
Paso 3. (S)-4-(3-amino-6-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

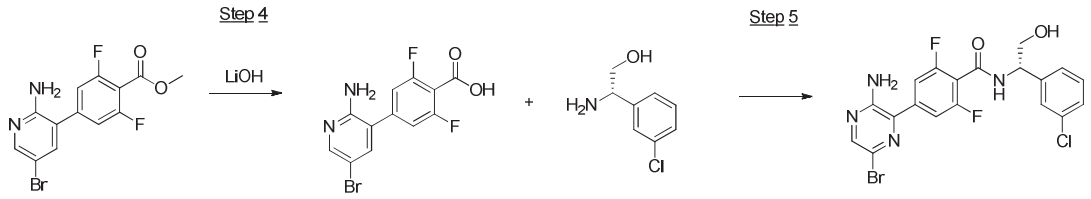
A una solución de ácido (S)-5-amino-6-(4-(2-hidroxi-1-fenil-etil-carbamoil)-fenil)-pirazin-2-il-borónico (55 miligramos, 0.145 mili-

moles), 5-bromo-piridin-2(1H)-ona (38.0 miligramos, 0.218 mili-moles), y $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (11.88 miligramos, 0.015 milimoles) en DME (1091 microlitros), se le agregó Na_2CO_3 2M (364 microlitros). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas (120°C, 10 minutos). La mezcla de reacción se procesó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación, proporcionando 4.3 miligramos de la (S)-4-(3-amino-6-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida como una sal de ácido trifluoro-acético. LCMS (m/z): 428.2 (MH^+), 0.55 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 3.60 - 3.75 (m, 2 H) 5.03 - 5.12 (m, 1 H) 6.40 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 7.22 (d, J = 7.43 Hz, 1 H) 7.30 (t, J = 7.63 Hz, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 2 H) 7.83 (d, J = 8.22 Hz, 2 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.01 (d, J = 8.61 Hz, 2 H) 8.06 (dd, J = 9.39, 2.74 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.74 (d, J = 8.22 Hz, 1 H).

Síntesis de (S)-4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2,6-difluoro-benzamida

Esquema 56





Paso 1. 4-bromo-2,6-difluoro-benzoato de metilo

A una solución de ácido 4-bromo-2,6-difluoro-benzoico (800 miligramos, 3.38 milimoles) en metanol (MeOH) (11 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó lentamente trimetil-silil-diazometano (5.63 mililitros, 3.38 milimoles) hasta que resultó una solución amarilla. La pequeña cantidad de AcOH se agregó hasta que desapareció el color amarillo. Todos los materiales volátiles se removieron al vacío, proporcionando el 4-bromo-2,6-difluoro-benzoato de metilo (47 por ciento). LCMS (m/z): 251.1 (MH^+), 0.86 minutos.

Paso 2. 4-(2-amino-piridin-3-il)-2,6-difluoro-benzoato de metilo

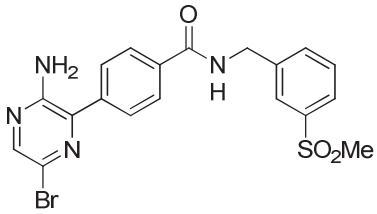
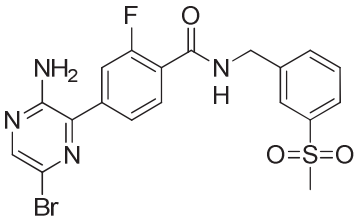
Siguiendo el paso 1 en el esquema 54, se obtuvo el 4-(2-amino-piridin-3-il)-2,6-difluoro-benzoato de metilo (9 por ciento). LCMS (m/z): 485.2 (MH^+), 0.64 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (m, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.20 (m, 3 H), 5.09 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.73 (m, 2 H).

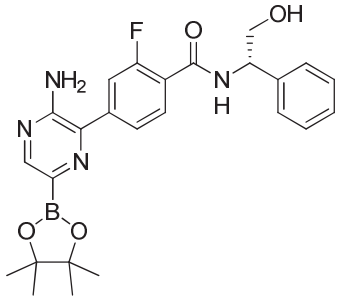
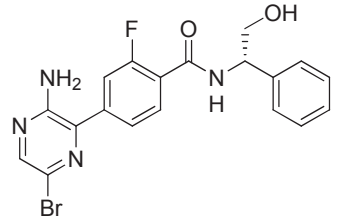
Pasos 3, 4, y 5. (S)-4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2,6-difluoro-benzamida

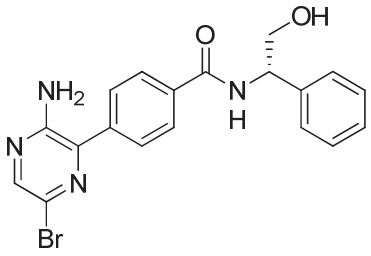
Siguiendo los pasos 2, 3, y 4 en el esquema 54, se obtuvo la (S)-4-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2,6-difluoro-benzamida. LCMS (m/z): 482/484 (MH^+), 0.68 minutos.

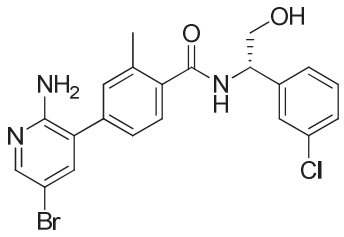
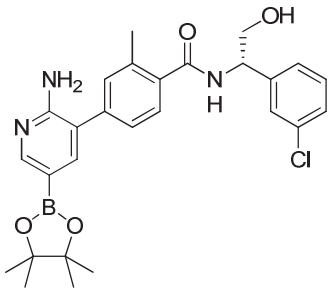
Tabla 3

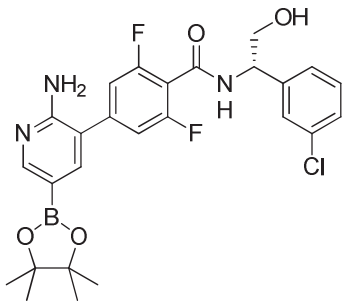
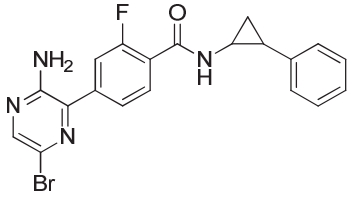
Bromuro o los intermediarios correspondientes de éster borónico para el acoplamiento de Suzuki

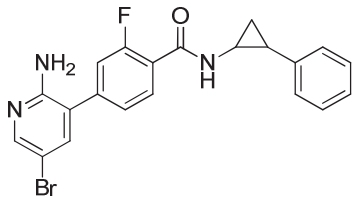
Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
	4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-N-(3-(metil-sulfonil)-bencil)-benzamida	461.1/463.0	0.72	N/A
	4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(3-(metil-sulfonil)-bencil)-benzamida	479.2/481.2	0.782	N/A

Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
	(S)-4-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	397.1 (para ácido borónico)	0.49	N/A
	(S)-4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	431.1/433.1	0.76	N/A

Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
	(S)-4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	413/415	0.73	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05 (s, 1 H) 8.00 (d, J = 8.22 Hz, 3 H) 7.83 (d, J = 8.22 Hz, 3 H) 7.40 - 7.46 (m, 3 H) 7.35 (t, J = 7.63 Hz, 2 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 5.23 (t, J = 6.65 Hz, 1 H) 3.88 (d, J = 6.65 Hz, 2 H)

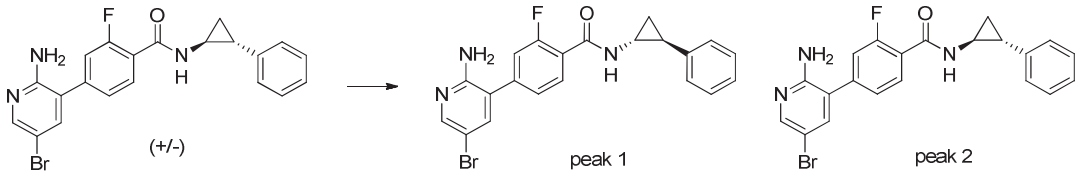
Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
	(S)-4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-metil-benzamida	462.1	0.69	N/A
	(S)-4-(2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-metil-benzamida	426.2	0.57	N/A

Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
	(S)-4-(2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2,6-difluoro-benzamida	448.2 (para ácido borónico)	0.65	N/A
	(+/-)-4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-fenil-ciclopropil)-benzamida	427.1/429.1	0.95	N/A

Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
	(+/-)-4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-fenil-ciclopropil)-benzamida	426.2/428.2	0.79	N/A

Resolución quiral de (+/-)-4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida

Esquema 57

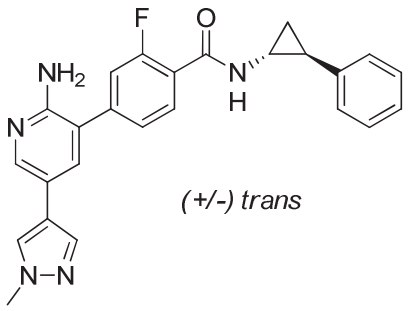


La (+/-)-4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida (121 miligramos) se resolvió mediante cromatografía quiral (columna AD-H, EtOH = 60/40, 1 mililitro/ minuto). El compuesto polar (Pico1), la 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida, se obtuvo a los 7.41 minutos (50 miligramos, 41 por ciento), y el compuesto menos

polar (Pico 2), la 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida, se obtuvo a los 10.26 minutos (54 miligramos, 44 por ciento). La estereoquímica absoluta se asignó basándose en los datos bioquímicos y en el modelo de referencia de los análogos correspondientes.

Ejemplo 130

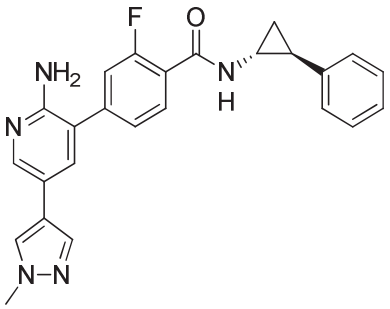
Síntesis de (+/-)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida



Siguiendo el esquema 59, utilizando la (+/-)-4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida, se obtuvo la (+/-)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida (11 por ciento). LCMS (m/z): 428.2 (MH^+), 0.72 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.48 - 7.33 (m, 2 H), 7.31 - 7.12 (m, 5 H), 3.91 (s, 3 H), 3.10 (m, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 1.33 (m, 2 H).

Ejemplo 131

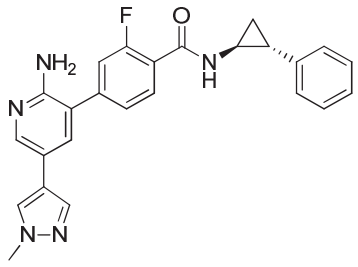
Síntesis de 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida



Siguiendo el esquema 59, utilizando la 4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida, se obtuvo la 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida (53 por ciento). LCMS (m/z): 428.3 (MH^+), 0.69 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 - 8.02 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 7.97 - 7.88 (m, 2 H), 7.85 - 7.71 (m, 2 H), 7.43 - 7.30 (m, 2 H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.06 -2.92 (m, 1 H), 2.19 -2.02 (m, 1 H), 1.35 -1.17 (m, 2 H). La estereoquímica absoluta se asignó basándose en los datos bioquímicos y en el modelo de referencia.

Ejemplo 132

4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida



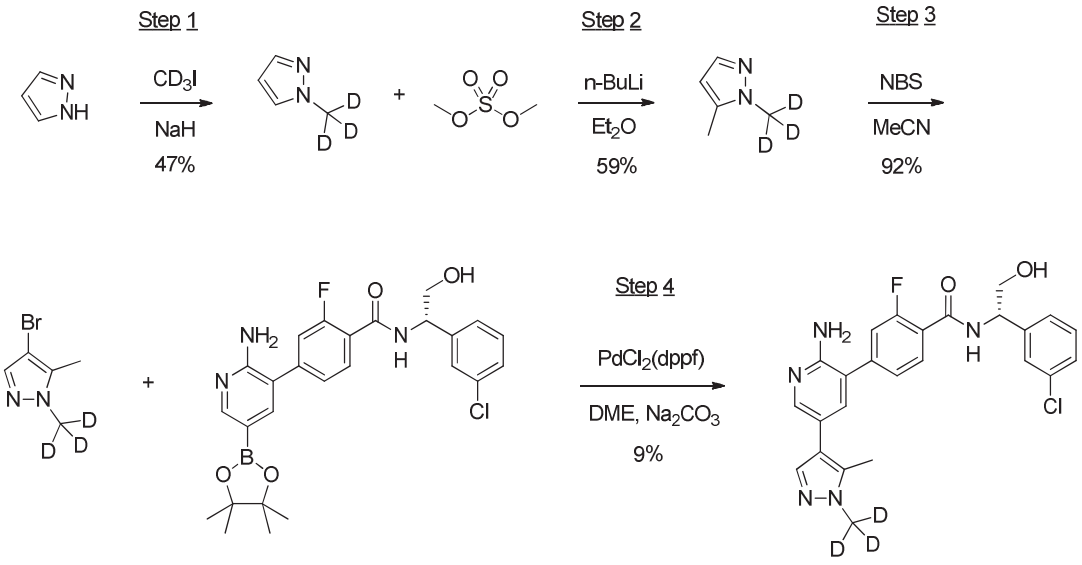
Siguiendo el esquema 59, utilizando la 4-(2-amino-5-bromo-

piridin-3-il)-2-fluoro-N-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida, se obtuvo la 4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-benzamida (42 por ciento). LCMS (m/z): 428.3 (MH^+), ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.09 - 8.02 (m, 1 H), 8.01 - 7.95 (m, 1 H), 7.96 - 7.88 (m, 2 H), 7.84 - 7.70 (m, 2 H), 7.42 - 7.29 (m, 2 H), 7.25 - 7.02 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.10 -2.87 (m, 1 H), 2.24 -2.00 (m, 1 H), 1.33 -1.15 (m, 2 H). La estereoquímica absoluta se asignó basándose en los datos bioquímicos y en el modelo de referencia.

Ejemplo 133

Síntesis de (S)-4-(2-amino-5-(1-deuterido-metilo,5-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 58



Paso 1. 1-deuterido-metil-1H-pirazol

A una solución de NaH (1.851 gramos, 46.3 milimoles) en 2-

metil-tetrahidrofurano (80 mililitros), se le agregó 1H-pirazol (3 gramos, 44.1 milimoles) en 2-metil-tetrahidrofurano (30 mililitros) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. A esto, se le agregó lentamente CD_3I (3.02 mililitros, 48.5 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de apagarse con una solución de NH_4Cl, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se destiló, proporcionando el 1-deuterido-metil-1H-pirazol (47 por ciento) (punto de ebullición de aproximadamente 130°C, la temperatura del baño fue de aproximadamente 200°C). LCMS (m/z): 86 (MH^+), 0.24 minutos; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.55 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 6.28 - 6.15 (m, 1H).

Paso 2. 1-deuterido-metil-5-metil-1H-pirazol

A una solución de n-BuLi (2.5 M en hexanos) (4.14 mililitros, 10.34 milimoles) en éter (20 mililitros) a -30°C, se le agregó lentamente una solución de 1-deuterido-metil-1H-pirazol (880 miligramos, 10.34 milimoles) en éter (2 mililitros). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. Después de que se enfrió hasta 0°C, se agregó lentamente una solución de sulfato de dimetilo (0.931 mililitros, 9.82 milimoles) en éter (3 mililitros) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de apagarse con una solución saturada de NH_4Cl, la mezcla de reacción se extrajo con éter (2 veces), pero la fase acuosa todavía contenía el producto.

Entonces, la fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (2 veces). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante destilación, proporcionando el 1-deuterido-metil-5-metil-1H-pirazol (59 por ciento). LCMS (m/z): 100.0 (MH^+), 0.24 minutos; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.36 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

Paso 3. 4-bromo-1-deuterido-metilo,5-metil-1H-pirazol

A una solución de 1-deuterido-metilo,5-metil-1H-pirazol (100 miligramos, 1.009 milimoles) en MeCN (3.362 mililitros), se le agregó NBS (171 miligramos, 0.958 milimoles) lentamente a 0°C. Después de que se removió el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después de apagarse con una solución de sulfito de sodio, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo el 4-bromo-1-deuterido-metil-5-metil-1H-pirazol crudo y se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación (92 por ciento). LCMS (m/z): 178, 180 (MH^+), 0.61 minutos.

Paso 4. (S)-4-(2-amino-5-(1-deuterido-metilo,5-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

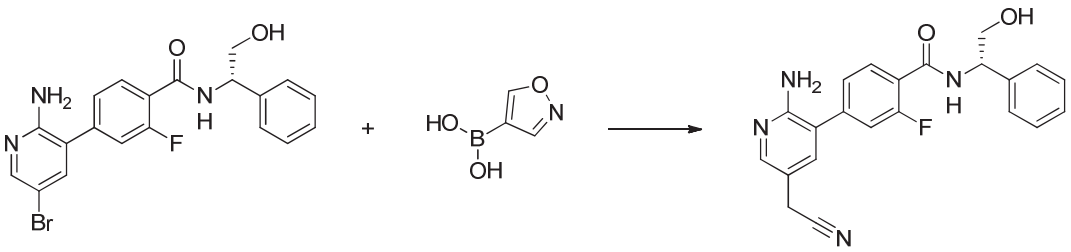
Siguiendo el paso 6 en el esquema 54, utilizando el 4-bromo-1-deuterido-metilo,5-metil-1H-pirazol, se obtuvo la (S)-4-(2-amino-5-(1-deuterido-metilo,5-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida como una base libre (9 por

ciento). LCMS (m/z): 483.2 (MH^+), 0.67 minutos; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.23 (m, 8H), 5.19 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 2.37 (s, 1H).

Ejemplo 134

Síntesis de (S)-4-(2-amino-5-(ciano-metil)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Esquema 59



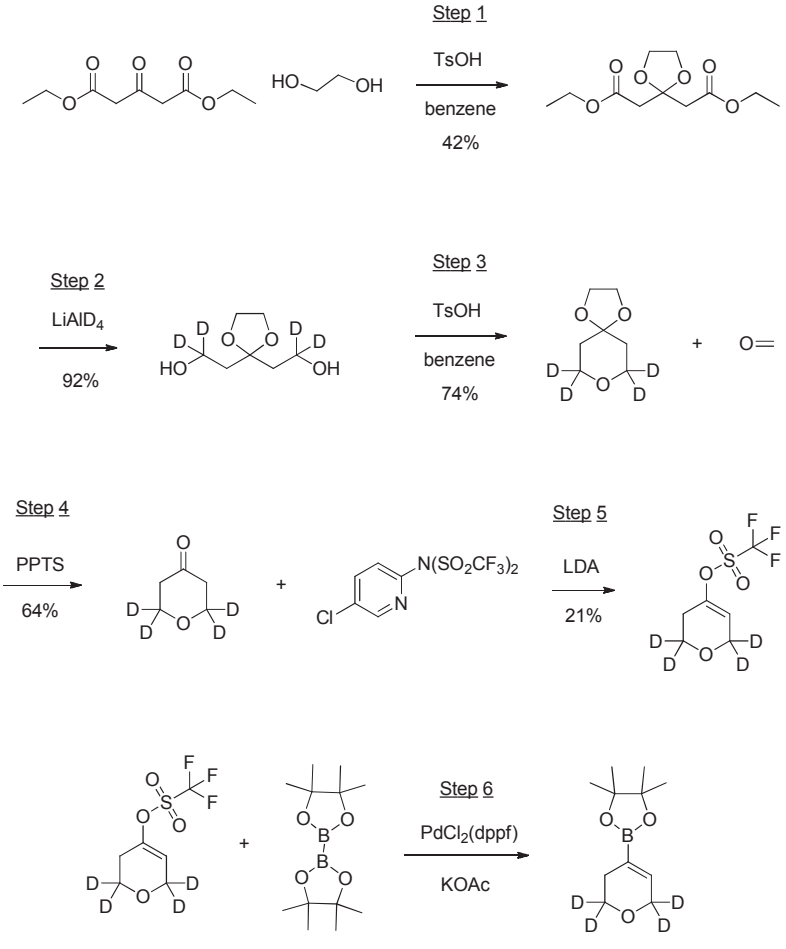
A una solución de (S)-4-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida (40 miligramos, 0.093 milimoles) y ácido isoxazol-4-il-borónico (20.99 miligramos, 0.186 milimoles) en DME (697 microlitros), se le agregaron $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (7.59 miligramos, 9.30 micromoles), y una solución de Na_2CO_3 2 M (232 microlitros). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación. Las fracciones puras se recolectaron y se liofilizaron, proporcionando la (S)-4-(2-amino-5-(ciano-metil)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida como una sal de ácido

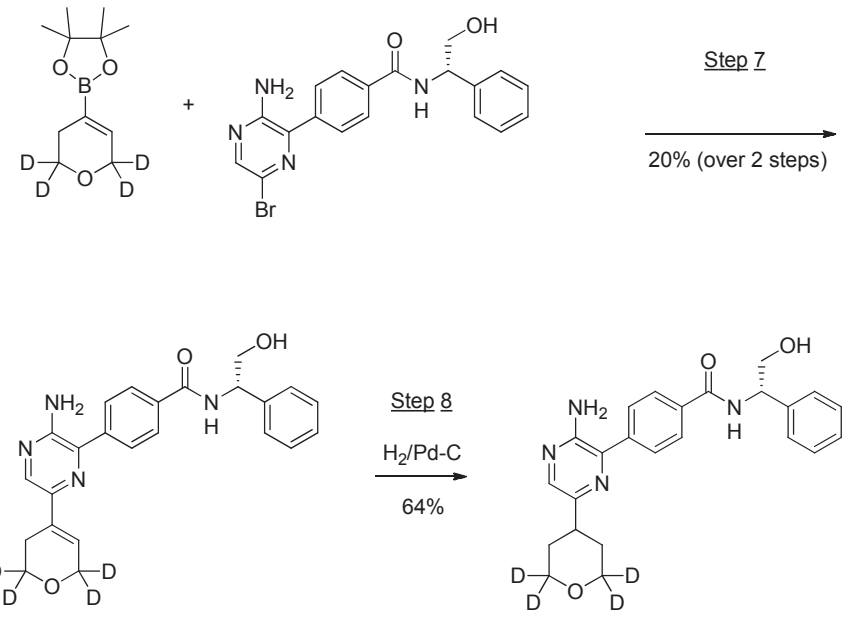
trifluoro-acético (TFA) en un 7 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 391.2 (MH^+), 0.51 minutos; ^1H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ ppm 8.66 (br. s., 1 H), 7.99 - 7.95 (m, 1 H), 7.92 - 7.82 (m, 2 H), 7.44 - 7.39 (m, 4 H), 7.38 - 7.32 (m, 2 H), 7.31 - 7.25 (m, 1 H), 5.25 - 5.18 (m, 1 H), 3.92 - 3.90 (m, 2 H), 3.90 - 3.80 (m, 2 H).

Ejemplo 135

Síntesis de (S)-4-(3-amino-6-(2,2,6,6-tetradeuterido-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Esquema 60





Paso 1. 2,2'-(1,3-dioxolano-2,2-di-il)-diacetato de dietilo

Una solución de 1,3-acetona-dicarboxilato de dietilo (12 gramos, 59.3 milimoles), etilenglicol (9.93 mililitros, 178 milimoles), y monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico (564 miligramos, 2.97 milimoles) en benceno (80 mililitros), se puso a reflujo bajo calentamiento, removiendo el agua durante 10 horas mediante una trampa Dean-Stark. La capa de benceno se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera. El solvente se destiló, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 10 al 40 por ciento de EtOAc en heptanos), proporcionando el 2,2'-(1,3-dioxolano-2,2-di-il)-diacetato de dietilo (42 por ciento). LCMS (m/z): 247.2 (MH^+), 0.65 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.17 (q, J = 7.04 Hz, 4 H) 4.03 (s, 4 H) 2.95 (s, 4 H) 1.27 (t, J = 7.24 Hz, 6 H).

Paso 2. 2,2'-(1,3-dioxolano-2,2-di-il)-dietanol-d4

A una suspensión de $LiAlD_4$ en tetrahidrofurano (THF) (2.46 gramos, 58.7 milimoles en 40 mililitros) entre -10°C y 0°C, se le agregó una solución de 2,2'-(1,3-dioxolano-2,2-di-il)-diacetato de dietilo (6.06 gramos) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y se apagó mediante la adición en secuencia de agua (2.5 mililitros), NaOH al 15 por ciento en peso (2.5 mililitros), y agua (7.5 mililitros). Los precipitados de la mezcla apagada se removieron mediante filtración, y la torta del filtro se enjuagó cuidadosamente con tetrahidrofurano (THF). El filtrado se concentró y se obtuvo el 2,2'-(1,3-dioxolano-2,2-di-il)-dietanol-d4 crudo (92 por ciento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.06 (s, 4 H) 2.49 (s, 2 H) 1.98 (s, 4 H).

Paso 3. 1,4,8-trioxaespiro-[4.5]-decano-d4

Una mezcla de 2,2'-(1,3-dioxolano-2,2-di-il)-dietanol-d4 (3.57 gramos, 21.5 milimoles), e hidrato de ácido 4-metil-bencen-sulfónico (0.204 gramos, 1.07 milimoles) y benceno (150 mililitros), se calentó durante 3 horas a la temperatura de reflujo con un aparato Dean-Stark para remover el agua. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 mililitros, 2 veces), y las capas acuosas se combinaron, se extrajeron con Et_2O (20 mililitros, 2 veces), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mililitros), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron bajo 20 mbar por medio de un evaporador giratorio, y se obtuvo un aceite amarillo claro como el 1,4,8-trioxaespiro-[4.5]-decano-d4 crudo (2.34 gramos, 73.5

por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.98 (s, 4 H) 1.73 (s, 4 H).

Paso 4. Dihidro-2H-piran-4(3H)-ona-d4

El 1,4,8-trioxaespiro-[4.5]-decano-d4 (2.34 gramos, 15.8 milimoles), formaldehído (37 por ciento, 4.6 mililitros, 63.2 milimoles), y 4-metil-bencen-sulfonato de piridina (0.198 gramos, 0.79 milimoles) se dividieron igualmente en dos frascos para microondas. Cada frasco se calentó a 80°C durante 30 minutos y 15 minutos adicionales. Las mezclas de reacción se combinaron, se saturaron con NaCl, se extrajo con Et_2O hasta que ya no se encontró el producto deseado en la capa acuosa de acuerdo con la ^{1}H-RMN. Los extractos de éter se combinaron, se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (gradiente de Et_2O/n-pentano) dos veces, proporcionando la dihidro-2H-piran-4(3H)-ona-d4. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.50 (s, 4 H).

Paso 5. Trifluoro-metan-sulfonato de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo-d4

A la LDA recién preparada (10.6 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) entre -75°C y -65°C, se le agregó por goteo una solución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona-d4 (1.05 gramos) en tetrahidrofurano (THF) (3.5 mililitros) durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a -75°C durante 3 horas, seguido por la adición de N-(5-cloro-piridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-((trifluoro-metil)-sulfonil)-metan-sulfonamida en tetrahidrofurano (THF) (4.16 gramos/ 5 mililitros) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -

75°C durante 1 hora, entonces con un calentamiento de la temperatura gradualmente hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se apagó con D_2O (10 mililitros), y las dos capas se separaron, la capa orgánica se lavó en secuencia con D_2O (10 mililitros), ácido cítrico (10 mililitros, 3 veces, 3 gramos de ácido cítrico en 30 mililitros de agua), NaOH 1M (10 mililitros, 2 veces), salmuera (30 mililitros), se secó (Na_2SO_4), se concentró, y el producto oleoso crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluido con un gradiente de Et_2O/n-pentano (del 0 al 60 por ciento). El producto purificado se purificó adicionalmente mediante destilación con Kugelrohr a 105°C/3 mbar, proporcionando el trifluoro-metan-sulfonato de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo-d4 (500 miligramos, 21 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.82 (s, 1 H) 2.45 (s, 2 H).

Paso 6. 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-d4

Una mezcla de trifluoro-metan-sulfonato de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo-d4 (500 miligramos, 2.12 milimoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (806 miligramos, 3.18 mili-moles), acetato de potasio (644 miligramos, 6.56 milimoles), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (86 miligramos, 0.106 milimoles), y p-dioxano (5 mililitros), se cargó en un frasco de microondas, se purgó con argón durante 5 minutos, se selló y se calentó a 80°C durante la noche por medio de un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se

diluyó con EtOAc (10 mililitros), se filtró a través de un tapón de alúmina neutra (1.25' H x 0.75' D), y la torta del filtro se lavó completamente con EtOAc. El filtrado se concentró, proporcionando el 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-d4 crudo como un sólido color café claro (>99 por ciento). LCMS (m/z): 215.2 (MH^+), 0.78 minutos.

Paso 7. (S)-4-(3-amino-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida-d4

Una mezcla de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-d4 (300 miligramos, 1.4 milimoles), (S)-4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida (694 miligramos, 1.68 milimoles), Na_2CO_3 acuoso (2 M, 2.8 mililitros), y $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (57.2 miligramos, 0,07 milimoles), y p-dioxano (6 mililitros), se cargó en un frasco de microondas, se purgó con argón durante 5 minutos, se selló y se calentó a 115°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mililitros), se filtró, y el filtrado se lavó con HCl 1M (30 mililitros, 4 veces), y las capas acuosas se combinaron, se basificaron con NaOH sólido a un pH de 12, se extrajeron con EtOAc (60 mililitros), se secaron (Na_2SO_4), se concentraron, y se obtuvo la primera cosecha del producto con algunas impurezas. La capa de EtOAc se concentró después de los lavados con HCl acuoso, y el residuo se diluyó con sulfóxido de dimetilo (DMSO), se purificó mediante HPLC C18 de preparación en fase inversa, y las fracciones del producto se combinaron, se agregó Na_2CO_3 saturado, se extrajeron con EtOAc (60 mililitros), y se obtuvo

una segunda cosecha del producto puro como un sólido amarillo claro. La primera cosecha del producto se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluido con un gradiente de acetona/CH_2Cl_2 (del 0 al 60 por ciento). Las dos cosechas del producto se combinaron, y se obtuvo la (S)-4-(3-amino-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida-d4 (179 miligramos, 27.9 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 421.2 (MH^+), 0.65 minutos.

Paso 8. (S)-4-(3-amino-6-(2,2,6,6-tetradeuterido-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

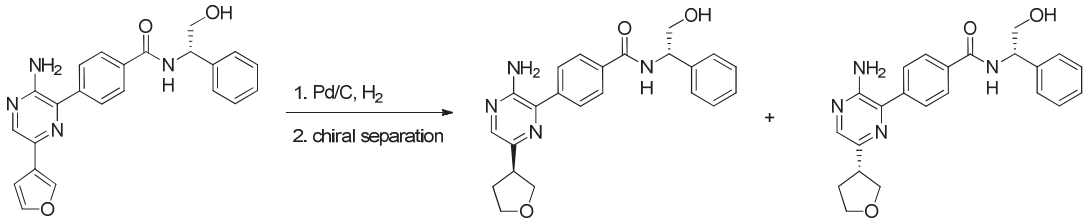
Una mezcla de (S)-4-(3-amino-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida-d4 (175 miligramos), y Pd/C (al 10 por ciento, 22 miligramos) en metanol (MeOH) se agitó bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa delgada de un cojín de Celite, y el filtrado se concentró, para proporcionar un sólido blanco crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 60 por ciento de acetona/ CH_2Cl_2), y el producto puro se disolvió en acetonitrilo/agua (1:1, 10 mililitros), se congeló y se liofilizó hasta obtener la (S)-4-(3-amino-6-(2,2,6,6-tetradeuterido-tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida como un polvo blanco (64 por ciento). LCMS (m/z): 423.2 (MH^+), 0.60 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.93 - 8.01 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.82 - 7.89 (m, 2 H), 7.38 - 7.47 (m, 4 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 6.90 (d, J = 7.04 Hz, 1 H), 5.32

(dt, J = 6.95, 4.55 Hz, 1 H), 4.68 (br. s., 2 H), 4.06 (d, J = 4.30 Hz, 2 H), 2.93 (tt, J = 11.44, 4.40 Hz, 1 H), 1.79 -1.99 (m, 4 H).

Ejemplos 136 y 137

Síntesis de 4-(3-amino-6-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-pirazin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida, y 4-(3-amino-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)-pirazin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Esquema *61*



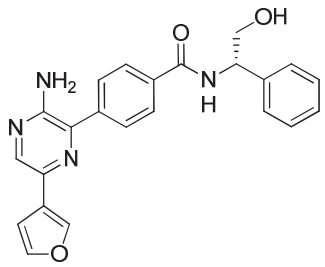
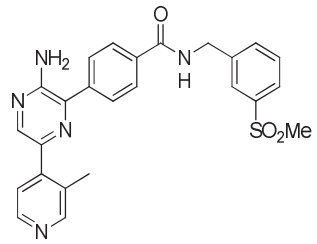
A una solución de (S)-4-(3-amino-6-(furan-3-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida (75 miligramos, 0.187 milimoles) en metanol (MeOH) (1.873 mililitros), se le agregó óxido de platino (IV) (12.76 miligramos, 0.056 milimoles). La solución se desgasificó mediante una corriente de N_2 durante 15 minutos. Después de inundar con gas de hidrógeno y de equipar con un globo de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Después de que se removieron los materiales volátiles, el producto crudo se reestableció en la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante otras 24 horas. LCMS (m/z): se formaron más productos secundarios. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Después de que se removieron los materiales volátiles, a una solución del producto crudo en metanol (MeOH) (1.873

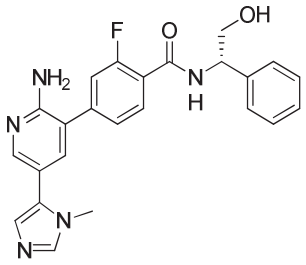
mililitros) se le agregó Pd-C (100 miligramos, 0.094 milimoles). La solución se desgasificó mediante una corriente de N_2 durante 15 minutos. Después de inundar con gas de hidrógeno y de equipar con un globo de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. LCMS (m/z): Todo el material de partida desapareció. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Después de que se removieron los materiales volátiles, el producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (EtOAc en dicloro-metano (DCM)), proporcionando la 4-(3-amino-6-(tetrahidrofuran-3-il)-pirazin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida (9 miligramos, 12 por ciento). LCMS (m/z): 405.2 (MH^+), 0.58 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.96 - 7.86 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.77 - 7.70 (m, 2 H), 7.38 - 7.32 (m, 2 H), 7.30 - 7.21 (m, 2 H), 7.21 - 7.12 (m, 1 H), 5.14 (m, 1 H), 4.08 - 3.97 (m, 1 H), 3.99 - 3.89 (m, 1 H), 3.89 - 3.67 (m, 4 H), 3.56 - 3.38 (m, 1 H), 2.33 -2.04 (m, 2 H), 1.24 -1.13 (m, 2 H). El producto racémico se resolvió en HPLC quiral (columna AD, 5 mililitros/minuto, MeOH = 30 por ciento, SFC), proporcionando la 4-(3-amino-6-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-pirazin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida, y la 4-(3-amino-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)-pirazin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida – 3.4 miligramos del enantiómero polar (Rt = 2.12 minutos), y 3.5 miligramos del enantiómero menos polar (Rt = 2.66 minutos). La estereoquímica absoluta fue arbitrariamente asignada.

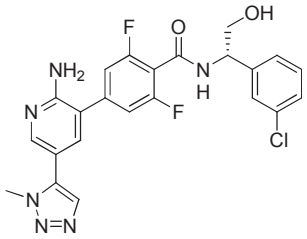
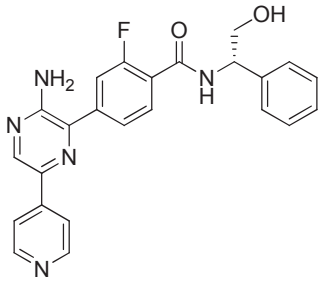
Tabla 4

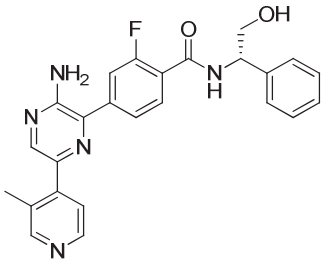
Compuestos preparados usando el Método 2 descrito

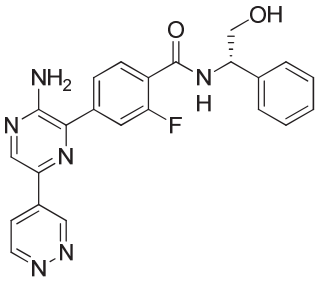
anteriormente.

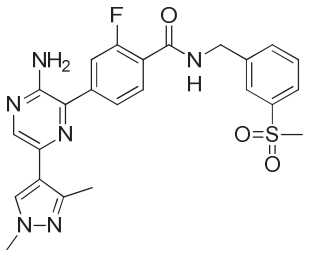
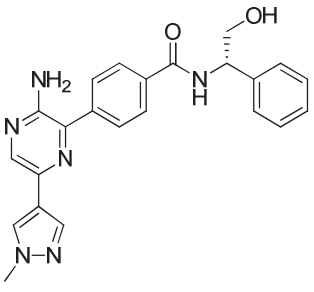
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
138		(S)-4-(3-amino-6-(furan-3-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	401.2	2.84	N/A
139		4-(3-amino-6-(3-metil-piridin-4-il)-pirazin-2-il)-N-(3-(metil-sulfonil)-bencil)-benzamida	474.1	0.49	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ ppm 8.43 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.63 - 7.58 (m, 1

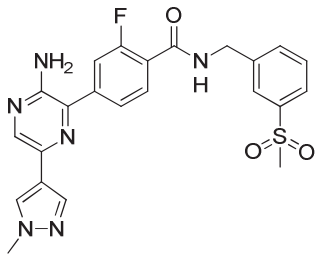
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					H), 7.55 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H)
140		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	432.2	0.46	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ ppm 8.97 (s, 1 H), 8.65 - 8.53 (m, 1 H), 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.88 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.47 - 7.39 (m, 4 H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.31 - 7.25 (m, 1 H), 5.34 - 5.17 (m, 1 H), 3.98 -

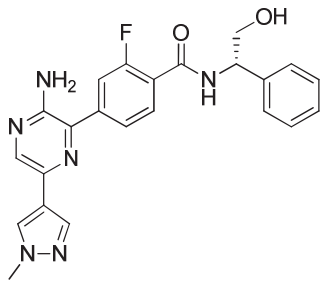
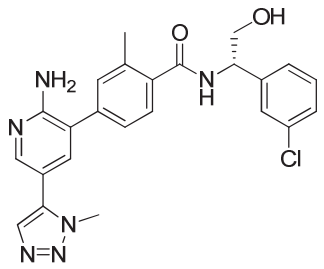
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					3.78 (m, 5 H).
141		Síntesis de (S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2,6-difluoro-benzamida	485.2	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (m, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.20 (m, 3 H), 5.09 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.73 (m, 2 H)
142		(S)-4-(3-amino-6-(piridin-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-	430.1	0.53	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1 H), 8.70 (m, 2 H), 8.65 (m, 1 H),

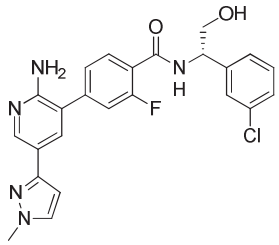
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida			8.22 (m, 2 H), 7.80 - 7.62 (m, 3 H), 7.49 - 7.20 (m, 5 H), 7.08 (m, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 3.65 (d, J = 4 Hz, 2 H)
143		(S)-4-(3-amino-6-(3-metil-piridin-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	444.3	0.52	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 - 8.51 (m, 4 H), 8.43 (s, 1 H), 7.78 - 7.53 (m, 3 H), 7.40 - 7.25 (m, 4 H), 7.22 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 5.02 (m, 1 H), 3.65 (d, J = 8 Hz, 2 H)

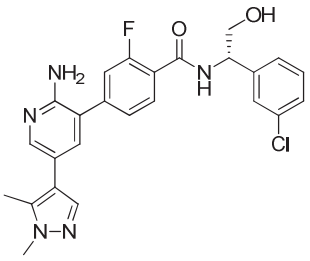
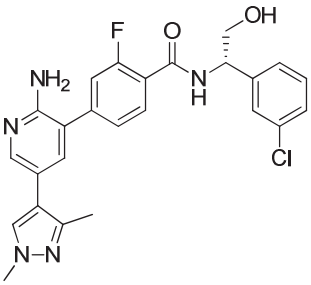
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
144		(S)-4-(3-amino-6-(piridazin-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	431.2	0.58	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 9.86 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 9.20 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.49 (dd, J = 2.3, 5.9 Hz, 1 H), 7.87 - 7.78 (m, 1 H), 7.70 - 7.62 (m, 2 H), 7.40 - 7.32 (m, 2 H), 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.14 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 3.85 - 3.72 (m, 2 H)

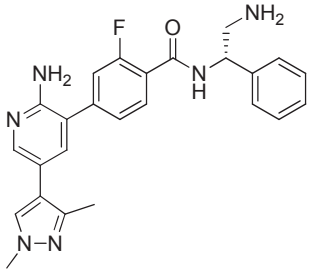
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
145		4-(3-amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(3-(metil-sulfonil)-bencil)-benzamida	495.2	0.65	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.17 (s, 1 H) 8.03-7.95 (m, 2 H) 7.93-7.83(m, 2 H) 7.76 (d, J = 8.22 Hz, 2 H) 7.72-7.59 (m, 2 H) 4.72 (s, 2 H) 3.86 (s, 4 H) 3.12 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H)
146		(S)-4-(3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	415.3	0.59	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 - 8.09 (m, 1 H), 8.03 - 7.90 (m, 3 H), 7.88 - 7.73 (m, 3 H), 7.38 - 7.30 (m, 2 H), 7.31 - 7.23 (m, 2 H), 7.21 -

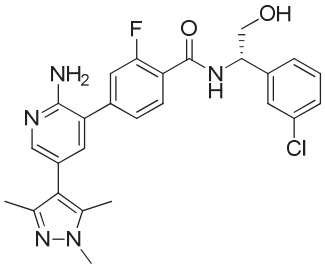
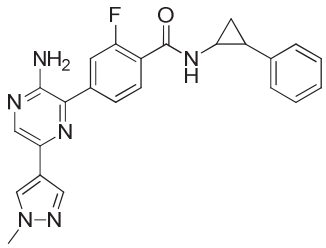
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					7.14 (m, 1 H), 5.21 - 5.10 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 - 3.75 (m, 2 H)
147		4-(3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(3-(metil-sulfonil)-bencil)-benzamida	481.3	0.633	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30 (t, J = 8.02 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.97-7.83 (m, 4H) 7.75-7.67(m, 2 H) 7.64-7.55 (m, 2 H) 4.82 (d, J = 5.87 Hz, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H)

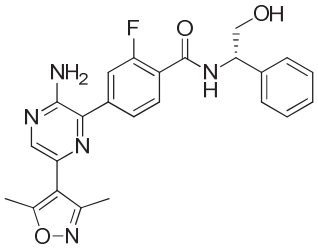
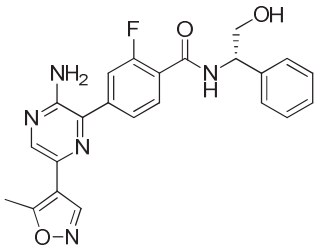
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
148		(S)-4-(3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	433.2	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.89 - 7.79 (m, 1 H), 7.77 - 7.59 (m, 2 H), 7.47 - 7.39 (m, 2 H), 7.39 - 7.31 (m, 2 H), 7.31 - 7.21 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.89 - 3.78 (m, 1 H), 1.42 -1.28 (m, 1 H)
149		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-piridin-3-il)-	463.3	0.61	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 8.08 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 7.93 -

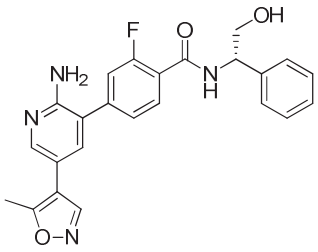
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-metil-benzamida			7.73 (m, 1 H) 7.48 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.41 - 7.07 (m, 6 H) 5.22 - 5.01 (m, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 3.86 - 3.57 (m, 2 H) 2.44 -2.24 (m, 3 H)
150		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	446	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 8.82 - 8.62 (m, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.76 (m, 2H), 7.58 - 7.17 (m, 7H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.69 (m, 5H)

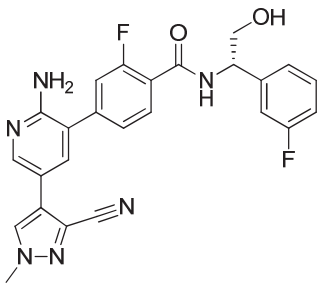
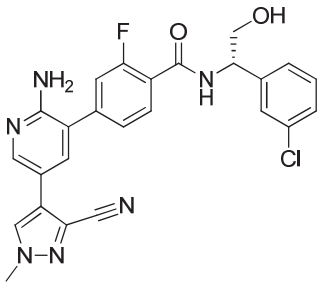
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
151		(S)-4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	480.2	0.69	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.90 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.42 - 7.34 (m, 3 H), 7.30 - 7.24 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 3.82 - 3.71 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H)
152		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-	480.2	0.69	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.92 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.41 -

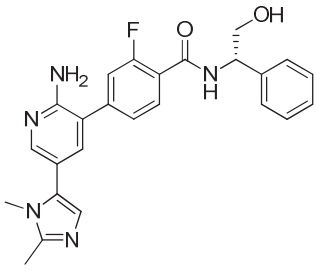
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida			7.34 (m, 3 H), 7.30 - 7.24 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 3.85 - 3.67 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H)
153		(S)-N-(2-amino-1-fenil-etil)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-benzamida	445.3	0.56	^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.88 (m, 2 H), 7.84 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.44 - 7.33 (m, 6 H), 7.33 - 7.27 (m, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.38 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H)

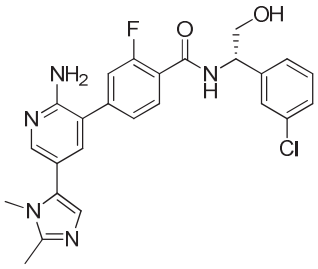
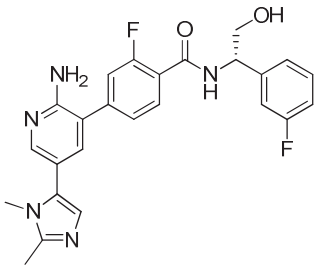
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
154		(S)-4-(2-amino-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	494.3	0.63	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (m, 3 H), 7.37 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 5.1 (m, 1 H), 3.76 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.11 (s,3 H)
155		4-(3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-fenil-ciclopropil)-benzamida	429.1	0.81	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.68 - 7.62 (m, 2 H), 7.31 - 7.12 (m, 5 H), 3.84 (s, 3 H), 3.01

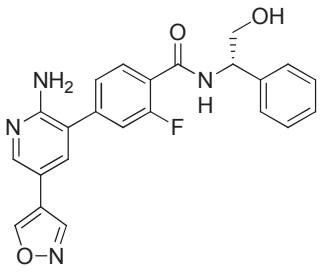
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					(m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.24 (m, 2 H)
156		(S)-4-(3-amino-6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	448.2	0.74	H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.27 (m, 2 H), 7.19 (m, 1 H), 5.13 (m, 1 H), 3.77 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H)
157		(S)-4-(3-amino-6-(5-metil-isoxazol-4-il)-pirazin-2-	434.2	0.74	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (m, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H),

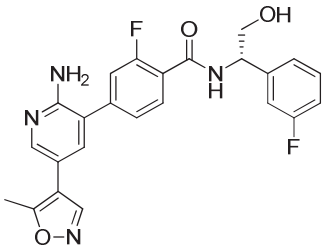
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida			7.68 - 7.56 (m, 2 H), 7.36 - 7.31 (m, 2 H), 7.30 - 7.23 (m, 2 H), 7.18 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 3.77 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H)
158		(S)-4-(2-amino-5-(5-metil-isoxazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	433.3	0.61	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.77 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.51 - 7.23 (m, 6 H), 5.29 - 5.11 (m, 1 H), 3.99 - 3.77 (m, 5 H)

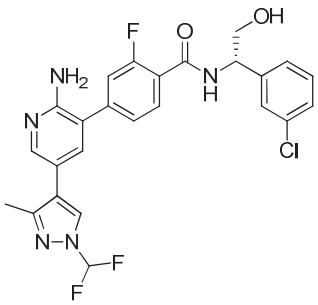
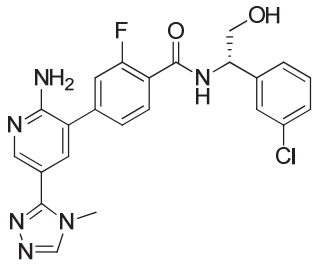
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
159		(S)-4-(2-amino-5-(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	475.3	0.64	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.3 (m, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.48 - 7.7.33 (m, 3 H), 7.26 (m, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 5.21 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.88 (m, 2 H)
160		(S)-4-(2-amino-5-(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-	491.1	0.68	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (m,1 H), 8.17 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.38 (m, 3 H), 7.27 (m, 3 H),

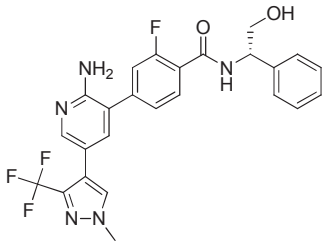
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		etil)-2-fluoro-benzamida			7.21 (m, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.78 (m, 2 H)
161		(S)-4-(2-amino-5-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	446.2	0.45	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (m, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.48 - 7.38 (m, 5 H), 7.41 - 7.31 (m, 1 H), 7.31 - 7.23 (m, 1 H), 5.23 (m, 1 H), 3.95 - 3.77 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H).

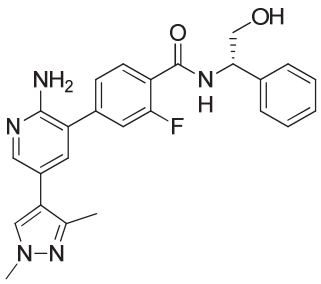
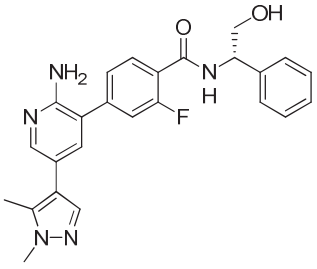
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
162		(S)-4-(2-amino-5-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	480.3	0.56	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (m, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.50 - 7.39 (m, 3 H), 7.35 (m, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 5.26 - 5.11 (m, 1 H), 3.90 - 3.76 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H)
163		(S)-4-(2-amino-5-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-	464.2	0.48	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (m, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 7.88 (m,1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H),

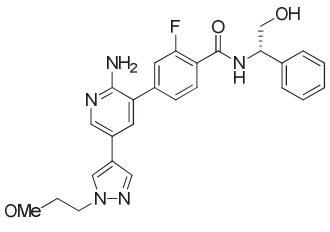
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
		N-(1-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida			7.45 (m, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 4.91 (m, 1 H), 3.87 (m, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H)
164		(S)-4-(2-amino-5-(isoxazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	419.2	0.57	^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 9.17 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.65 (br. s., 1 H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.91 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.55 - 7.25 (m, 6 H), 5.23 (d, J =

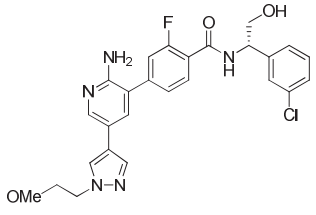
Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
					5.1 Hz, 1 H), 3.96 - 3.75 (m, 2 H)
165		(S)-4-(2-amino-5-(5-metil-isoxazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(1-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida	451.1	0.62	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (m, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 5.13 (m, 1 H), 3.78 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H)

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
166		(S)-4-(2-amino-5-(1-(difluoro-metil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	516.9	0.7	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.32 (s, 1 H), 8.06 (m, 1 H), 8.02 (m, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 7.57 - 7.4 (m, 4 H), 7.39 - 7.24 (m, 4 H), 5.19 (m, 1 H), 3.86 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H)
167		(S)-4-(2-amino-5-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-	467.3	0.59	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.71 - 8.54 (m, 1 H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.94 (m, 2 H), 7.81 (m, 1 H), 7.38 (m, 3 H), 7.28 (m, 2 H),

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		etil)-2-fluoro-benzamida			7.22 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.86 - 3.65 (m, 2 H)
168		(S)-4-(2-amino-5-(1-metil-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	500.1	0.66	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (m, 1 H), 7.94 - 7.84 (m, 1 H), 7.83 - 7.74 (m, 1 H), 7.75 - 7.68 (m, 1 H), 7.63 - 7.54 (m, 1 H), 7.41 - 7.30 (m, 4 H), 7.29 - 7.22 (m, 2 H), 7.21 - 7.11 (m, 1 H), 5.21 - 5.06 (m, 1 H), 4.02 - 3.93 (m, 3 H), 3.86 - 3.65 (m, 2 H)

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
169		(S)-4-(2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	436.1	0.61	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.41 - 7.30 (m, 4 H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.13 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 3.84 - 3.69 (m, 5 H), 2.26 (s, 3 H)
170		(S)-4-(2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-	446.3	0.62	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1 H),7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.89 (t, J = 7.8

Ej.	Estructura	Nombre	MH+	R_t (min)	RMN
		fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida			Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.48 - 7.31 (m, 6 H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.20 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 3.91 - 3.74 (m, 5 H), 2.41 -2.36 (m, 3 H)
171		(S)-4-(2-amino-5-(1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida	476.3	0.6	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.94 - 7.88 (m, 2 H), 7.51 - 7.40 (m, 4 H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.23 (d, J = 6.7 Hz, 1

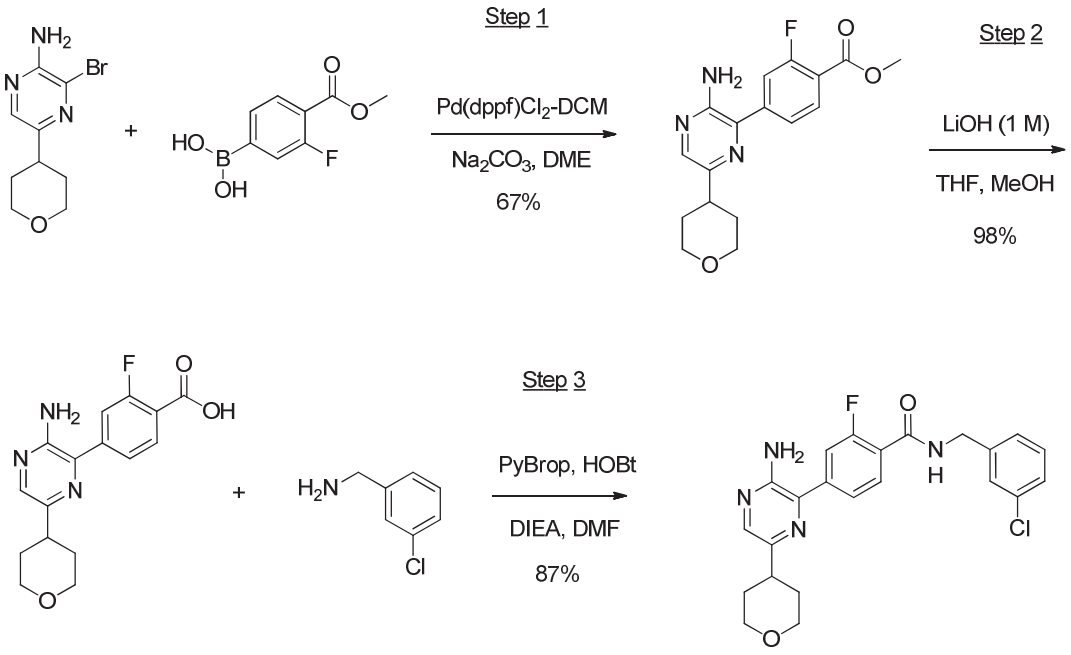
Ej.	Estructura	Nombre	MH^+	R_t (min)	RMN
					H), 4.33 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.94 - 3.80 (m, 2 H), 3.75 (t, J = 5.1 Hz, 2 H)
172		(S)-4-(2-amino-5-(1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida	510.3	0.67	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.94 - 7.88 (m, 2 H), 7.52 - 7.44 (m, 3 H), 7.38 - 7.32 (m, 2 H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.20 (s, 1 H), 4.33 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.93 - 3.80 (m, 2 H), 3.75 (t, J = 5.1 Hz, 2 H)

Método 3

Ejemplo 173

Síntesis de 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(3-cloro-bencil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 62



Paso 1. 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

A una solución de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo (259 miligramos, 1.308 milimoles), 3-bromo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-amina (225 miligramos, 0.872 milimoles), y $PdCl_2$(dppf) (64 miligramos, 0.087 milimoles), se le agregaron DME (6.5 mililitros), y una solución de Na_2CO_3 2 M (3.2 mililitros). La mezcla de reacción se calentó en el sintetizador del reactor de microondas (120°C, 10 minutos). La mezcla de reacción se

procesó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gradiente de EtOAc en heptano), para proporcionar el producto deseado (192 miligramos, 67 por ciento). LCMS (m/z): 332.2 (MH^+), 0.63 minutos.

Paso 2. Ácido 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

A una solución de 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (104 miligramos, 0.314 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (698 microlitros), y metanol (MeOH) (349 microlitros), se le agregó LiOH (solución 1 M) (565 microlitros, 0.565 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con una solución de HCl 1N hasta un pH de 5, y se procesó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se utilizó para el siguiente paso. LCMS (m/z): 318.3 (MH^+), 0.5 minutos.

Paso 3. 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(3-cloro-bencil)-2-fluoro-benzamida

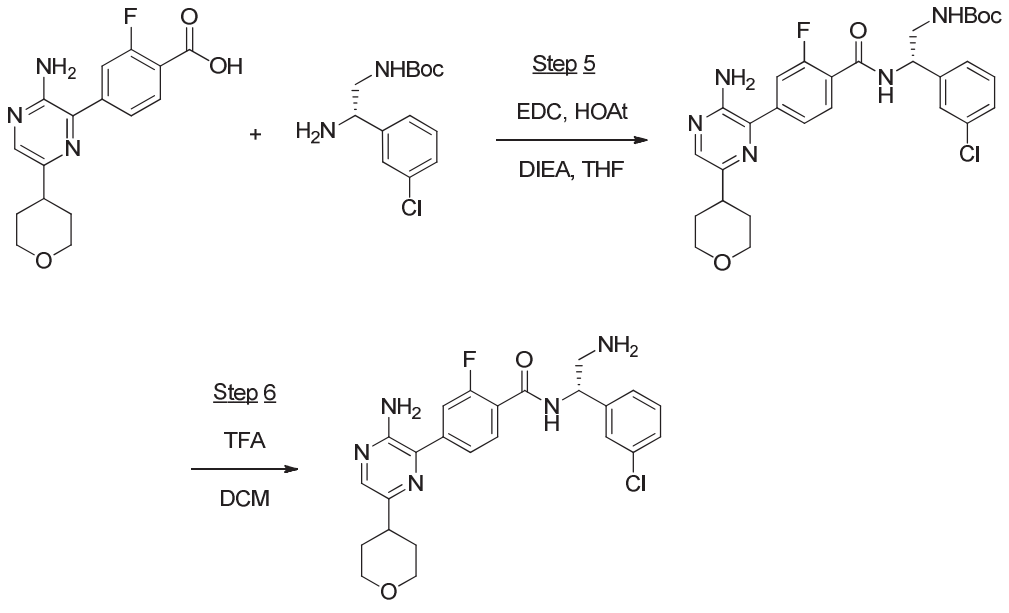
A una solución de ácido 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (17 miligramos, 0.054 milimoles), y (3-cloro-fenil)-metanamina (8.34 miligramos, 0.059 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (268 microlitros), se le agregaron PyBroP (27.5 miligramos, 0.059 milimoles), DIEA (28.1 microlitros, 0.161 milimoles),

y HOBT (9.02 miligramos, 0.059 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Todo el material volátil se removió al vacío, y se disolvió en dicloro-metano (DCM). El producto crudo se disolvió en dicloro-metano (DCM), se cargó en la columna de cromatografía por evaporación instantánea (gradiente de EtOAc en heptano), proporcionando la 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(3-cloro-bencil)-2-fluoro-benzamida en un 87 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 441.1 (MH^+), 0.79 minutos. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 (s, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 7.35 (m, 4 H), 6.14 (s, 1 H), 4.48 (m, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 1.73 (m, 4 H).

Ejemplo 174

Síntesis de (S)-N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida

Esquema 63



Paso 1. (S)-(2-(4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo

A una solución de ácido 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (35 miligramos, 0.110 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (368 microlitros), se le agregaron (S)-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo (33.9 mili-gramos, 0.110 milimoles), aza-HOBt (22.52 miligramos, 0.165 mili-moles), EDC (31.7 miligramos, 0.165 milimoles), y DIEA (57.8 microlitros, 0.331 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, proporcionando el (S)-(2-(4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo crudo (>99 por ciento).

Paso 2. (S)-N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida

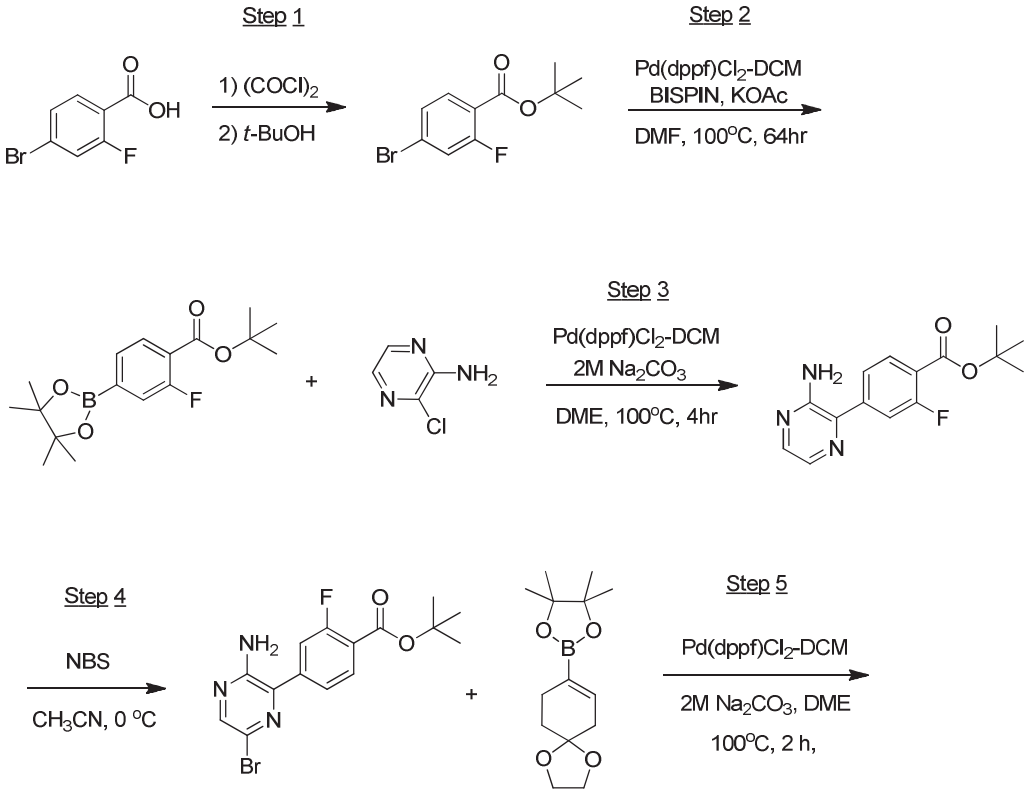
El (S)-(2-(4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamido)-2-(3-cloro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo crudo se disolvió en dicloro-metano (DCM) (1.0 mililitros). Después de agregar ácido trifluoro-acético (TFA) (0.3 mililitros), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación en fase inversa. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron,

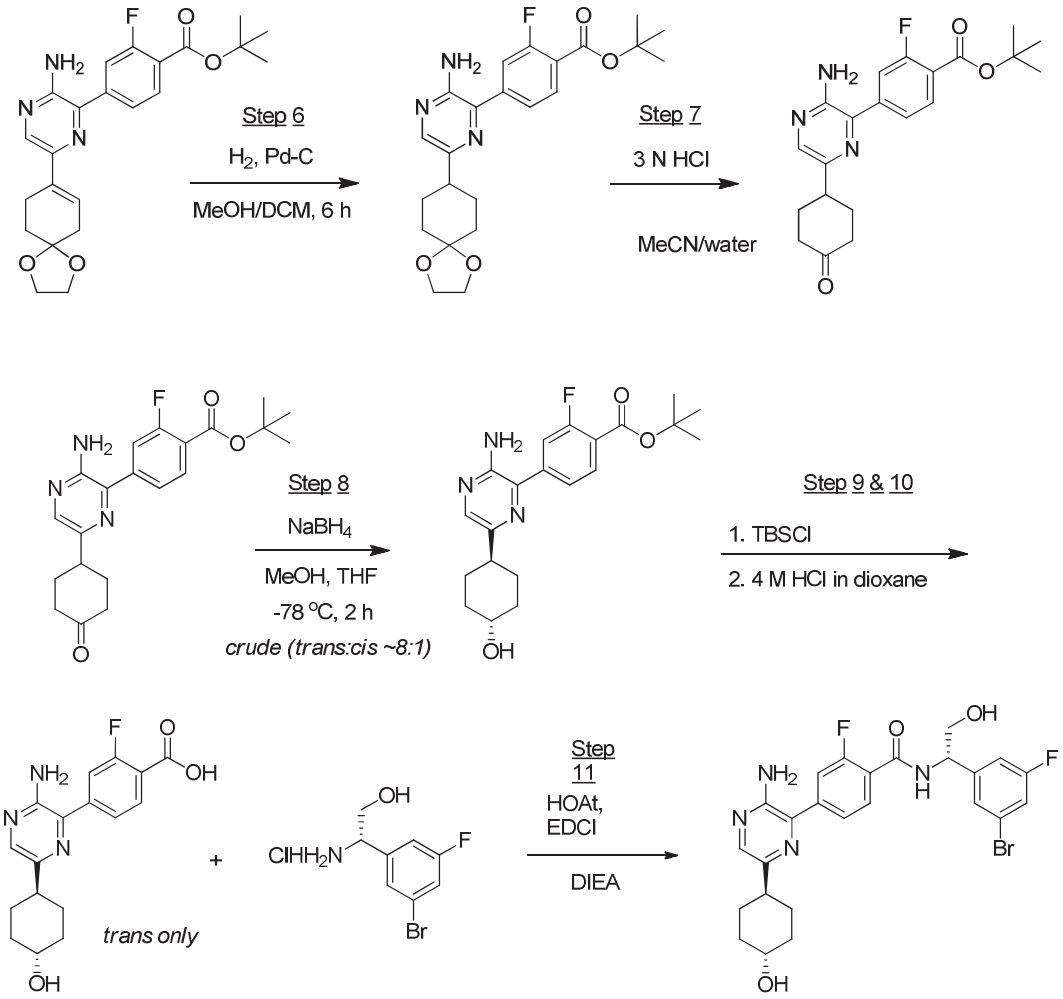
proporcionando la (S)-N-(2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etil)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzamida como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (50 por ciento de rendimiento en 2 pasos). LCMS (m/z): 470.1 (MH^+), 0.67 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 5.49 (dd, J = 5.7, 8.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 3.1, 11.3 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 2.0, 11.5 Hz, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 2.98 -2.88 (m, 1H), 1.97 -1.76 (m, 4H).

Ejemplo 175

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 64





Paso 1. 4-bromo-2-fluoro-benzoato de terbutilo

A una solución agitada de ácido 4-bromo-2-fluoro-benzoico (60 gramos, 274 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) anhidro (700 mililitros) a 0°C, se le agregó N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros), seguida por cloruro de oxalilo (48 mililitros, 548 milimoles) en porciones durante 1 hora. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y entonces a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM) (700 mililitros). Se agregaron alcohol terbutílico

(97 gramos, 1315 milimoles), y piridina (150 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, y se lavó con agua (400 mililitros), una solución acuosa de NaOH 2 N (400 mililitros), y salmuera (200 mililitros, 2 veces), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (del 0 al 5 por ciento de acetato de etilo en heptano durante 30 minutos), para dar el 4-bromo-2-fluoro-benzoato de terbutilo (60 gramos, 80 por ciento), como un aceite. LCMS (m/z): 218 / 220 (MH^+ (-tBu)), 1.11 minutos; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) □δ□ ppm 7.81 - 7.71 (m, 1 H) 7.39 - 7.30 (m, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 1.68 -1.55 (m, 9 H).

Paso 2. 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de terbutilo

Un matraz de fondo redondo de 2 litros se cargó con 4-bromo-2-fluoro-benzoato de terbutilo (30 gramos, 114 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (41.5 gramos, 164 milimoles), acetato de potasio (32.1 gramos, 327 milimoles), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (2.67 gramos, 3.27 milimoles), y 1,4-dioxano (500 mililitros). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos, entonces se calentó hasta 95°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 16 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió en dicloro-metano (DCM) (300 mililitros), y se filtró sobre Celite lavando con dicloro-metano (DCM) (100 mililitros, 3 veces). El filtrado se lavó con agua (200 mililitros) y salmuera (200 mililitros, 2 veces),

se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (del 0 al 10 por ciento de EtOAc en heptano durante 30 minutos), dando el 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de terbutilo (27 gramos, 90 por ciento), como un sólido. LCMS (m/z): 267 (MH^+ (-tBu)), 1.23 minutos; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) □δ□ppm□7.83 (t, 1 H) 7.57 (d, 1 H) 7.43 (d, 1 H) 1.62 -1.46 (m, 9 H) 1.34 -1.25 (m, 12 H).

Paso 3. 4-(3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

Un matraz de fondo redondo de 2 litros se cargó con 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de terbutilo (54 gramos, 151 milimoles), 2-amino-3-cloro-pirazina (19.54 gramos, 151 milimoles), carbonato de sodio 2 N (158 mililitros, 317 milimoles), y DME (600 mililitros). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos utilizando argón, y entonces se agregó $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (6.16 gramos, 7.54 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en agua (400 mililitros), y se extrajo con EtOAc (200 mililitros, 3 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mililitros, 3 veces), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El material crudo se purificó utilizando cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (del 0 al 70 por ciento de EtOAc en heptano durante 50 minutos), dando el 4-(3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (37.7 gramos, 86 por ciento), como un

sólido. LCMS (m/z): 290 (MH^+), 0.80 minutos; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □δ□ ppm 7.98 (d, 1 H) 7.91 -7.81 (m, 2 H) 7.65 -7.46 (m, 2 H) 6.35 (br. s., 2 H) 1.54 (s, 9 H).

Paso 4. 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

A una solución agitada de 4-(3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (37.7 gramos, 130 milimoles) en acetonitrilo (800 mililitros) a 0°C, se le agregó N-bromo-succinimida (23.19 gramos, 130 milimoles) en una porción. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas, entonces se apagó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (200 mililitros), y se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (300 mililitros), y se extrajo con EtOAc (250 mililitros, 3 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (200 mililitros) y salmuera (200 mililitros, 2 veces), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El material crudo se purificó utilizando cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (del 0 al 40 por ciento de EtOAc en heptano durante 40 minutos), dando el 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (30.9 gramos, 64 por ciento), como un sólido. LCMS (m/z): 368 / 370 (MH^+), 1.03 minutos; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □δ□ppm 8.14 (s, 1 H) 7.97 -7.74 (m, 1 H) 7.62 - 7.39 (m, 2 H) 6.64 (s, 2 H) 1.54 (s, 9 H).

Paso 5. 4-(3-amino-6-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-dec-7-en-8-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

Al 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de

terbutilo (5.17 gramos, 46.2 milimoles) en DME (115 mililitros) se le agregaron 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (15.36 gramos, 57.7 milimoles), aducto de $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (1.885 gramos, 2.309 milimoles), y entonces una solución acuosa carbonato de sodio 2 M (19.57 gramos, 185 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La LCMS indicó que la reacción se completó. La reacción se enfrió. A la mezcla se le agregó 1,000 mililitros de EtOAc y 300 mililitros de agua. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua tres veces y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se trituró con éter para proporcionar el 4-(3-amino-6-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-dec-7-en-8-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (19.5 gramos, 45.6 milimoles, 99 por ciento), como un sólido amarillo claro. LCMS (m/z): 428.1 (MH^+), 1.02 minutos.

Paso 6. 4-(3-amino-6-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

A una solución de 4-(3-amino-6-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-dec-7-en-8-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (11 gramos, 25.7 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (100 mililitros) y metanol (MeOH) (100 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó Pd/C (5 gramos, 25.7 milimoles) (al 10 por ciento en carbono, húmedo). La mezcla resultante se puso al vacío, y entonces se rellenó con hidrógeno. El

proceso se repitió tres veces. Entonces la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 durante 6 horas. El catalizador se filtró a través de Celite®, y se lavó con dicloro-metano (DCM). El filtrado se concentró, y el residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM) (60 mililitros), se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/heptano, para proporcionar el 4-(3-amino-6-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (8.18 gramos, 19.04 milimoles, 74 por ciento), como un sólido amarillo claro. LCMS (m/z): 430.2 (MH^+), 0.99 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.98 - 7.82 (m, 2 H), 7.71 - 7.49 (m, 2 H), 6.13 (s, 2 H), 3.85 (s, 4 H), 3.30 (s, 1 H), 2.77 -2.55 (m, 1 H), 2.48 (dt, J = 3.62, 1.91 Hz, 2 H), 1.88 -1.65 (m, 6 H), 1.63 -1.46 (m, 10 H).

Paso 7. 4-(3-amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

Al 4-(3-amino-6-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (14.34 gramos, 33.4 milimoles) se le agregaron acetonitrilo (250 mililitros), agua (160 mililitros), y entonces una solución acuosa de HCl 3 M (55.6 mililitros, 167 mili-moles). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 minutos, lo cual se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se basificó con una solución acuosa de NaOH 2M con agitación a un pH de 9. Se precipitó un sólido amarillo claro. El acetonitrilo se removió bajo presión reducida a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con agua (30

mililitros, 2 veces), y se secó bajo un alto vacío durante la noche, para proporcionar el 4-(3-amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (12 gramos, 31.1 milimoles, 93 por ciento), como un sólido amarillo claro. LCMS (m/z): 386.1 (MH^+), 0.89 minutos; ^{1}H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-d_3) δ ppm 8.05 - 7.89 (m, 2 H) 7.73 - 7.51 (m, 2 H), 5.14 (br. s., 2 H), 3.30 - 3.08 (m, 1 H), 2.64 -2.48 (m, 2 H), 2.40 (br. s., 2 H), 2.30 -2.17 (m, 2 H), 2.12 -1.99 (m, 2 H), 1.96 (dt, J = 4.99, 2.40 Hz, 4 H), 1.61 (s, 9 H).

Paso 8. 4-(3-amino-6-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

Una solución de 4-(3-amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (9 gramos, 23.35 milimoles) en metanol (MeOH) (125 mililitros), y tetrahidrofurano (THF) (125 mililitros), se enfrió a -78°C, y entonces se agregó en porciones $NaBH_4$ (2.297 gramos, 60.7 milimoles). La mezcla de reacción entonces se agitó a -78°C durante 40 minutos, y la LCMS indicó que la reacción se completó. Se observó alguna sobre-reducción del producto. La proporción de *trans* a *cis* fue de aproximadamente 8:1. Se agregaron lentamente 100 mililitros de NH_4Cl saturado a -78°C, y entonces la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con $NaHCO_3$ saturado, y se extrajo con EtOAc (200 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron, y se secaron bajo un alto vacío, para proporcionar el 4-(3-amino-6-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (8.9 gramos,

22.97 milimoles, 98 por ciento), el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 388.2 (MH^+), 0.86 minutos.

Paso 9 y 10. Ácido 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

El 4-(3-amino-6-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (8.8 gramos, 22.71 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros), y entonces se agregaron TBDMSCl (8.22 gramos, 54.5 milimoles), e imidazol (5.57 gramos, 82 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 mililitros), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de acetona/DCM (10 por ciento de acetona/DCM en dicloro-metano (DCM), del 10 al 50 por ciento, duración de 40 minutos, columna de 320 gramos de gel de sílice), para proporcionar el 4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (7.7 gramos, 15.35 milimoles, 67.6 por ciento). LCMS (m/z): 502.3 (MH^+), 0.96 minutos. Una solución de 4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (7.789 gramos, 15.52 milimoles) en HCl 4 N en dioxano, se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo amarillo claro se le agregaron 50 mililitros de Et_2O, se sonicó durante 15 minutos, se filtró, se lavó con 15 mililitros de Et_2O dos veces, y se secó bajo

succión al vacío durante 2 horas, para proporcionar el ácido 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (11, 6.0 gramos, 15.99 milimoles, 100 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo claro. LCMS (m/z): 332.0 (MH^+, ácido), 0.48 minutos; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.06 - 7.79 (m, 2 H). 7.69 - 7.50 (m, 2 H), 3.63 -3.30 (m, 3 H) 2.62 -2.50 (m, 1 H), 1.97 - 1.71 (m, 4 H), 1.34 -1.11 (m, 2 H), 1.63 -1.42 (m, 2 H),

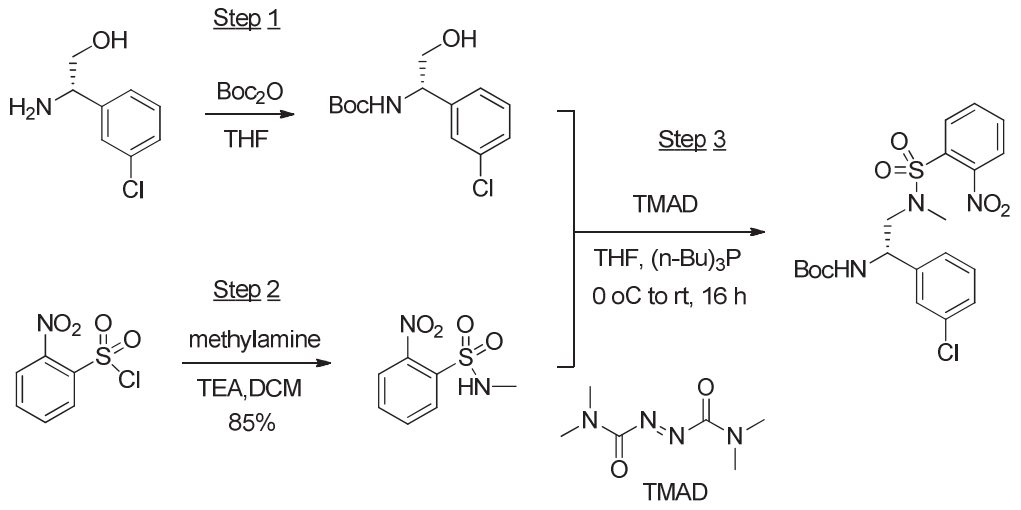
Paso 11. 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida

Al ácido 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (670 miligramos, 2.022 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (16.80 mililitros), se le agregaron aza-HOBt (413 miligramos, 3.03 milimoles), EDC (581 miligramos, 3.03 milimoles), DIEA (1.059 mililitros, 6.07 milimoles), y clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etanol (547 miligramos, 2.022 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La LCMS indicó el producto. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc (que contenía el 10 por ciento de MeOH)/heptano, para proporcionar la 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-N-((S)-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-benzamida (920 miligramos, 1.66 milimoles, 82 por ciento). LCMS (m/z): 547/549 (MH^+), 0.72 minutos; ^1H RMN (500 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 8.74 (dd, J = 1.9, 7.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.09 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.69 (dt, J = 2.4, 5.8 Hz, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 2.55 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 1.98 -1.76 (m, 4H), 1.55 (dd, J = 2.8, 12.6 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 13.6 Hz, 2H).

Síntesis de (S)-N-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida

Esquema 65



Paso 1. (S)-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo

A una mezcla de (s)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etanol (4 gramos, 19.22 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (64.1 mililitros), se le agregó $NaHCO_3$ (1.776 gramos, 21.15 milimoles), seguido por Boc_2O (4.91 mililitros, 21.15 milimoles), y DMAP (0.235 gramos, 1.922 milimoles). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS indicó que la reacción no estaba completa. Se agregó trietil-amina (5.36 mililitros, 38.4 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó agua, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/heptano, para proporcionar el (S)-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo (4.0 gramos, 14.72 milimoles, 77 por ciento). LCMS (m/z): 216.1 (MH^+-56), 0.75 minutos.

Paso 2. N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida

Una solución de cloruro de 2-nitro-bencen-1-sulfonilo (4 gramos, 18.05 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (60.2 mililitros) se enfrió hasta 0°C con un baño de agua helada. Se agregaron trietil-amina (7.55 mililitros, 54.1 milimoles), y metil-amina 2 M en tetrahidrofurano (13.54 mililitros, 27.1 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (100 mililitros, 2 veces), salmuera (100 mililitros), y entonces se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró antes de concentrarse bajo

presión reducida, y se trituró en éter, para proporcionar la N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida (3.12 gramos, 14.44 milimoles, 80 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 217.1 (MH^+), 0.53 minutos.

Paso 3. (S)-(1-(3-cloro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-carbamato de terbutilo

A la N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida (3.50 gramos, 16.19 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (56.6 mililitros), se le agregaron (S)-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo (4 gramos, 14.72 milimoles), y tributil-fosfina (3.87 gramos, 19.14 milimoles). Entonces se agregó lentamente (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de diterbutilo (3.29 gramos, 19.14 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (56.6 mililitros), a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS indicó que quedó ligeramente algo del material de partida. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/heptano, para proporcionar el (S)-(1-(3-cloro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-carbamato de terbutilo (7 gramos, 14.9 milimoles, 100 por ciento). LCMS (m/z): 370.1 (MH^+-100), 1.05 minutos.

Paso 4. (S)-N-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida

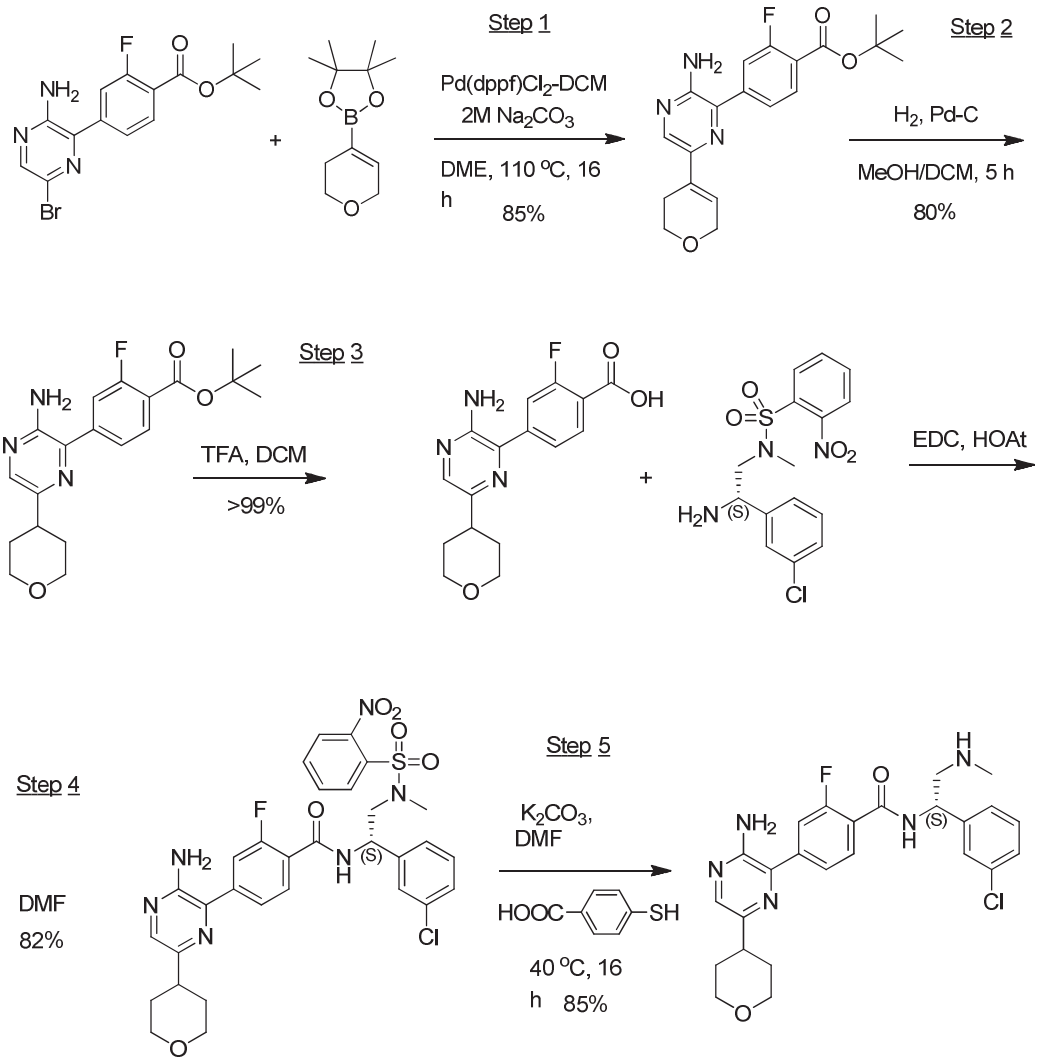
Al (S)-(1-(3-cloro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-

etil)-carbamato de terbutilo (7 gramos, 14.9 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (149 mililitros), se le agregó HCl (4 M en dioxano) (14.90 mililitros, 59.6 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La LCMS indicó que la reacción se completó. El precipitado blanco se filtró y se lavó bien con dicloro-metano (DCM), para proporcionar 2.8 gramos de la (S)-N-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida como una sal de HCl. El residuo se evaporó a sequedad, y se agitó en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros) durante 30 minutos. El sólido se filtró y se lavó bien con dicloro-metano (DCM), para proporcionar otros 400 miligramos de la (S)-N-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida, lo cual llevó el rendimiento total hasta el 52.9 por ciento con una pureza del 95 por ciento. LCMS (m/z): 370.1 (MH^+-100), 0.67 minutos; ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.09 - 7.99 (m, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 3H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 9.0, 14.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 5.4, 14.8 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H).

Ejemplo 176

Síntesis de (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida

Esquema 66



Paso 1. 4-(3-amino-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

A una solución de 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (21 gramos, 57.0 milimoles) en DME (127 mililitros), se le agregaron el aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (2.329 gramos, 2.85 milimoles), 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (13.18 gramos, 62.7 milimoles), y una solución acuosa de Na_2CO_3 2 M (63.4 mililitros). La reacción se calentó a

110°C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le agregaron 200 mililitros de acetato de etilo, se lavó con agua (100 mililitros, 2 veces), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/DCM, para proporcionar el 4-(3-amino-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (18 gramos, 48.5 milimoles, 85 por ciento). LCMS (m/z): 372.3 (MH^+), 0.95 minutos.

Paso 2. 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo

A una suspensión de 4-(3-amino-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (15 gramos, 40.4 milimoles) en metanol (MeOH) (800 mililitros), se le agregó diclorometano (DCM) (100 mililitros) hasta que la suspensión se convirtió en una solución homogénea. Después de desgasificarse mediante una corriente de N_2 durante 15 minutos, se agregó Pd/C (10 gramos, 9.40 milimoles) a la mezcla de reacción. Esta mezcla se equipó con un globo de hidrógeno después de inundar con gas de hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite®, los materiales volátiles se removieron al vacío. El residuo se disolvió en metanol (MeOH) (200 mililitros) mediante calentamiento y enfriamiento a temperatura ambiente, y se dejó reposar durante la noche. El precipitado color café se filtró, lo cual proporcionó 4.5 gramos del 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de

terbutilo. El filtrado se concentró y se disolvió en EtOH (200 mililitros) mediante calentamiento. El segundo precipitado color café se filtró para proporcionar 3.9 gramos del 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (55.7 por ciento de rendimiento combinado). LCMS (m/z): 374.7 (MH^+), 0.90 minutos.

Paso 3. Ácido 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

A una solución de 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de terbutilo (4.5 gramos, 12.05 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (60.3 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (60.3 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después de diluirse con tolueno (30 mililitros), los materiales volátiles se removieron al vacío dos veces, para proporcionar el ácido 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (5.2 gramos, 12.06 milimoles, 100 por ciento) como una sal de ácido trifluoro-acético. El producto crudo se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 318.5 (MH^+), 0.55 minutos.

Paso 4. (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-2-fluoro-benzamida

A una solución de ácido 4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (1.55 gramos, 4.88 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (16.28 mililitros), se le agregaron HOAt (0.997 gramos, 7.33 milimoles), EDC (1.498 gramos, 7.82 milimoles),

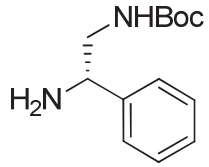
DIEA (2.61 m l, 14.65 milimoles), y (S)-N-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)-N-metil-2-nitro-bencen-sulfonamida (2.084 gramos, 5.13 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y la LCMS indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con Na_2CO_3 saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con el 50 por ciento de DCM/EtOAc (10 por ciento de metanol), para proporcionar la (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-2-fluoro-benzamida (2.68 gramos, 4.01 milimoles, 82 por ciento). LCMS: 669.1 (MH^+), 0.95 minutos.

Paso 5. (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida

A una solución de (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-(N-metil-2-nitro-fenil-sulfonamido)-etil)-2-fluoro-benzamida (2.68 gramos, 4.01 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros), se agregaron ácido 4-mercapto-benzoico (1.235 gramos, 8.01 milimoles), y K_2CO_3 (2.214 gramos, 16.02 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante la noche bajo nitrógeno. Se agregó agua (50 mililitros), y la mezcla se hizo homogénea. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y entonces se agregó lentamente agua (150 mililitros). Se precipitó un sólido amarillo claro. La mezcla se agitó durante otros 30

minutos, y la suspensión se filtró. El sólido se lavó bien con agua, seguida por heptano, y se secó al aire durante 1 hora. El sólido se suspendió en agua, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se filtró. Al sólido se le agregó EtOAc, y lentamente se hizo girar sobre un evaporador giratorio para remover el exceso de acetato de etilo, hasta que quedaron aproximadamente 20 mililitros de EtOAc, el sólido blanco se filtró, y se volvió a disolver en acetonitrilo y agua, y se liofilizó. La solución se secó en el liofilizador, para proporcionar la (S)-4-(3-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazin-2-il)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-(metil-amino)-etil)-2-fluoro-benzamida (1.31 gramos, 2.69 milimoles, 67.2 por ciento). LCMS (m/z): 484.3 (MH^+), 0.66 minutos; ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.83 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.1, 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.32 (dt, J = 1.9, 4.6 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 5.2, 9.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 3.5, 11.0 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 1.9, 11.8 Hz, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 3.04 -2.88 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.89 -1.88 (m, 1H), 1.96 -1.76 (m, 4H).

Síntesis de (S)-2-amino-2-fenil-etil-carbamato de terbutilo

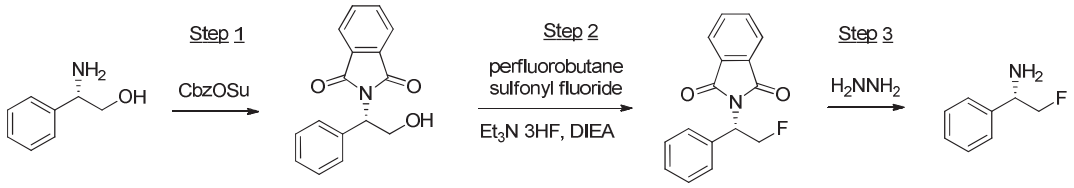


Siguiendo el esquema 9, utilizando el (R)-2-amino-1-fenil-etanol, (S)-2-amino-2-fenil-etil-carbamato de terbutilo, se obtuvo el compuesto del título en un 47 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z):

237.5 (MH^+), 0.54 minutos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.42 - 7.32 (m, 5 H), 4.81 (br. s., 1 H), 4.11 - 4.00 (m, 1 H), 3.44 - 3.28 (m, 1 H), 3.28 - 3.13 (m, 1 H), 1.49 -1.35 (m, 9 H).

Síntesis de (S)-2-fluoro-1-fenil-etanamina

Esquema 67



Paso 1. (S)-2-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-isoindolina-1,3-diona

A una solución de (S)-2-amino-2-fenil-etanol (3 gramos, 21.87 milimoles) en agua (26.5 mililitros), y acetonitrilo (46.4 mililitros), se le agregó ftalato de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il-metilo (5.76 gramos, 20.78 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de remover el acetonitrilo al vacío, la mezcla de reacción se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, proporcionando la (S)-2-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-isoindolina-1,3-diona (2.2 gramos, 40 por ciento). LCMS (m/z): 268 (MH^+), 0.79 minutos.

Paso 2. (S)-2-(2-fluoro-1-fenil-etil)-isoindolina-1,3-diona

A una solución de (S)-2-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-isoindolina-1,3-diona (1.5 gramos, 5.61 milimoles) en $PhCF_3$ (18.71 mililitros), se le agregó trifluorhidrato de trietil-amina (5.48 mililitros, 33.7 milimoles), fluoruro de perfluoro-butan-sulfonilo (1.019 mililitros, 5.67 milimoles),

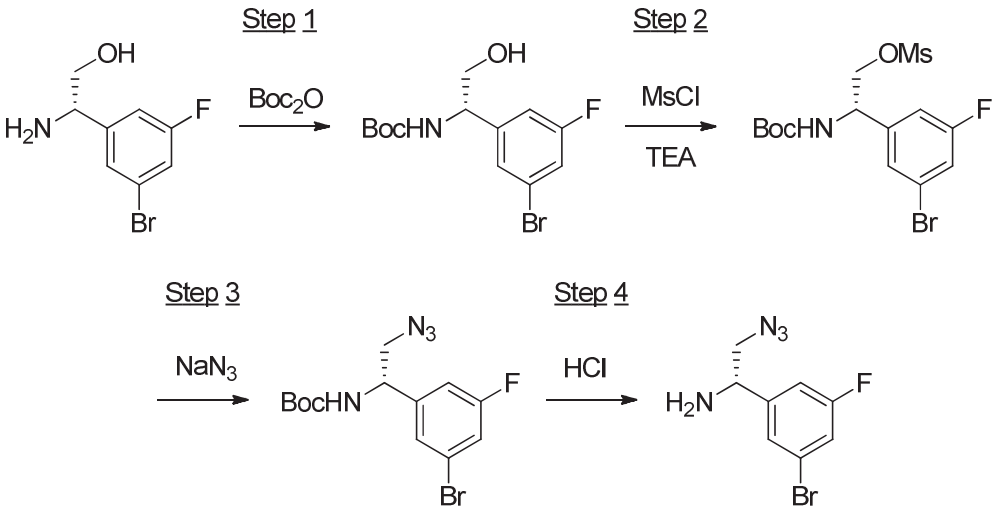
y DIEA (14.70 mililitros, 84 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se agregó más fluoruro de perfluoro-butan-sulfonilo (1.019 mililitros, 5.67 milimoles). Después de 5 horas, la mezcla de reacción se apagó con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 10 por ciento de EtOAc en heptano), proporcionando la (S)-2-(2-fluoro-1-fenil-etil)-isoindolina-1,3-diona (30 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 270.1 (MH^+), 0.96 minutos.

Paso 3. (S)-2-fluoro-1-fenil-etanamina

A una solución de (S)-2-(2-fluoro-1-fenil-etil)-isoindolina-1,3-diona (290 miligramos, 1.077 milimoles) en metanol (MeOH) (3.59 mililitros), se le agregó hidrazina (0.507 mililitros, 16.15 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. El precipitado blanco se filtró. El filtrado se concentró, para proporcionar la (S)-2-fluoro-1-fenil-etanamina cruda, la cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 140.1 (MH^+), 0.28 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □δ□ppm 7.43 - 7.34 (m, 4 H), 7.34 - 7.27 (m, 1 H), 4.57 (dd, J = 3.7, 8.8 Hz, 1 H), 4.49 - 4.38 (m, 1 H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1 H).

Síntesis de (S)-2-azido-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etanamina

Esquema 68



Paso 1. (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo

A una solución de (S)-2-amino-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etanol (4.4 gramos, 16.26 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (80 mililitros), se le agregó trietil-amina (6.80 mililitros, 48.8 milimoles), seguida por anhídrido de Boc (5.32 gramos, 24.4 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gradiente de EtOAc en heptano), para proporcionar el (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo (4.8 gramos, 88 por ciento). LCMS (m/z): 280 (MH^+-^{t}Bu), 0.79 minutos.

Paso 2. metan-sulfonato de (S)-2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etilo

A una solución agitada de (S)-(1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo (4.8 gramos, 14.36 milimoles) en dicloro-metano (DCM) anhidro (100 mililitros) a 0°C, se le agregó trietil-amina (4.00 mililitros, 28.7 milimoles), seguida por cloruro de metan-sulfonilo (1.343 mililitros, 17.24 milimoles). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, en cuyo tiempo, la LCMS indicó que la reacción había procedido hasta completarse. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mililitros). La mezcla se agitó, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (50 mililitros, 2 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con una solución de $NaHCO_3$ (50 mililitros), y salmuera (50 mililitros), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron, dando el metan-sulfonato de (S)-2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etilo (5.92 gramos, 14.36 milimoles, 100 por ciento de rendimiento), como un muy sólido color naranja pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 (d, J = 8.83 Hz, 1 H), 7.43 - 7.55 (m, 2 H), 7.31 (d, J = 9.46 Hz, 1 H), 4.86 - 5.00 (m, 1 H), 4.30 (dd, J = 10.09, 5.04 Hz, 1 H), 4.24 (t, J = 9.30 Hz, 1 H), 3.16 - 3.23 (m, 3 H), 1.36 -1.44 (m, 9 H).

Paso 3. (S)-(2-azido-1-(3- bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo

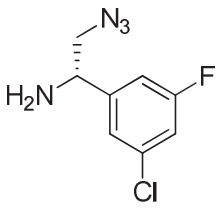
El metan-sulfonato de (S)-2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etilo (5.92 gramos, 14.36 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra (60 mililitros). Se agregó azida de sodio (2.80 gramos, 43.1 milimoles), y la reacción se calentó

hasta 70°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mililitros), y se extrajo con EtOAc (80 mililitros, 3 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mililitros), y salmuera (50 mililitros, 3 veces), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron. La cromatografía por evaporación instantánea (columna AnaLogix, 80 gramos, cargada en dicloro-metano (DCM), del 0 al 40 por ciento de EtOAc en heptano durante 30 minutos) dio el (S)-(2-azido-1-(3- bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo (4.29 gramos, 11.94 milimoles, 83 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (d, J = 8.83 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 4.26 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 9.77 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 3.47 (d, J = 7.88 Hz, 2 H), 1.44 -1.38 (m, 9 H), 1.36 (br. s., 1 H).

Paso 4. (S)-2-azido-1-(3- bromo-5-fluoro-fenil)-etanamina

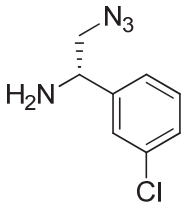
A una solución agitada de (S)-(2-azido-1-(3- bromo-5-fluoro-fenil)-etil)-carbamato de terbutilo (3.15 gramos, 8.77 milimoles) en dioxano (40 mililitros), se le agregó ácido clorhídrico (10.96 mililitros, 43.8 milimoles) (solución 4N en dioxano). La reacción se calentó a 40°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, dando el clorhidrato de (S)-2-azido-1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-etanamina (2.59 gramos, 8.76 milimoles, 100 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco.

Síntesis de (S)-2-azido-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etanamina



Siguiendo el esquema 68, utilizando el (S)-2-amino-2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etanol, se obtuvo la (S)-2-azido-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etanamina. LCMS (m/z): 215.1 (MH^+), 0.48 minutos.

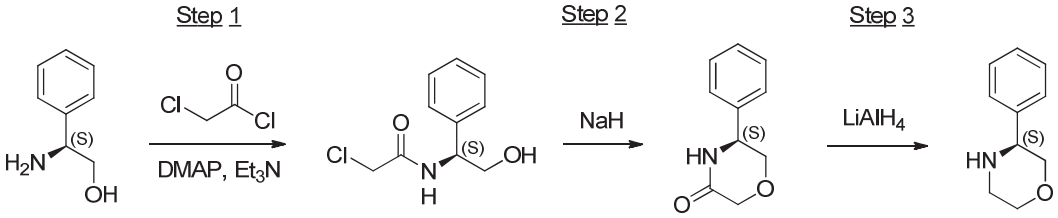
Síntesis de (S)-2-azido-1-(3-cloro-fenil)-etanamina



Siguiendo el esquema 68, utilizando el (S)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etanol, se obtuvo la (S)-2-azido-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etanamina. LCMS (m/z): 197 (MH^+), 0.5 minutos.

Síntesis de (S)-3-fenil-morfolina

Esquema 69



Paso 1. (S)-2-cloro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-acetamida

A una solución de (S)-2-amino-2-fenil-etanol (0.852 gramos, 6.21 milimoles), Et_3N (0.952 mililitros, 6.83 milimoles), DMAP (76 miligramos, 0.621 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros) a 0°C, se le

agregó cloruro de 2-cloro-acetilo (0519 mililitros, 6.52 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se lavó con HCl acuoso (1 M, 20 mililitros), entonces con $NaHCO_3$ saturado (20 mililitros), se secó (Na_2SO_4), se concentró, se secó adicionalmente bajo un alto vacío, y se obtuvo la (S)-2-cloro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-acetamida (0.60 gramos, 45.2 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (m/z): 214 (MH^+), 0.44 minutos.

Paso 2. (S)-5-fenil-morfolin-3-ona

A una solución de (S)-2-cloro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-acetamida (600 miligramos, 2.8 milimoles) en una solución de tetrahidrofurano (THF) anhidro a 0°C, se le agregó una suspensión de NaH en aceite mineral (247 miligramos, 6.18 milimoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad, y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2/salmuera/H_2O (20 mililitros/18 mililitros/2 mililitros). La capa de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. Se obtuvo el producto crudo, (S)-5-fenil-morfolin-3-ona, como un sólido blanco (498 miligramos, 97 por ciento). El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 178.2 (MH^+), 0.47 minutos.

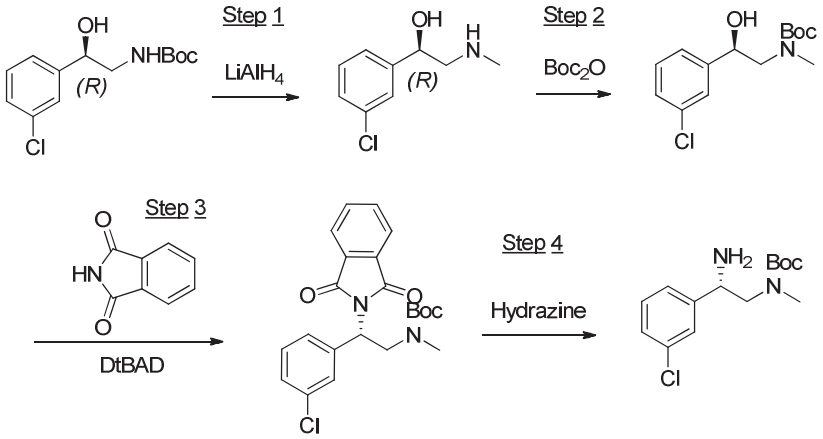
Paso 3. (S)-3-fenil-morfolina

A una pasta acuosa de $LiAlH_4$/THF (0.47 gramos/2 mililitros), se le agregó por goteo una solución de (S)-5-fenil-morfolin-3-ona en tetrahidrofurano (THF) (481 miligramos en 6 mililitros), a temperatura

ambiente durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente posteriormente durante 1 hora, entonces se calentó con un baño de aceite a 72°C durante la noche, entonces se enfrió hasta 0°C, se apagó mediante la adición en secuencia de H_2O (0.47 mililitros), una solución acuosa de NaOH 3M (0.47 mililitros), y H_2O (1.4 mililitros), y el residuo apagado se diluyó con Et_2O (30 mililitros), se agitó durante 10 minutos y la solución etérea se separó mediante filtración. El filtrado se concentró, se secó adicionalmente al vacío, y se obtuvo la (S)-3-fenil-morfolina (424 miligramos, 96 por ciento de rendimiento) como un sólido incoloro. LCMS (m/z): 164.2 (MH^+), 0.33 minutos.

Síntesis de (S)-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)(metil)-carbamato de terbutilo

Esquema 70



Paso 1. (R)-1-(3-cloro-fenil)-2-(metil-amino)-etanol

El (R)-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo (2.48 gramos, 9.13 milimoles), preparado en el esquema 9, se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (30.4 mililitros), y se agregó $LiAlH_4$ (1.039

gramos, 27.4 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas, y entonces se enfrió. Se agregó agua (1.06 mililitros), seguida por NaOH acuoso (15 por ciento, 3 mililitros), y agua (1.06 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado sólido se filtró a través de Celite® y se enjuagó bien con EtOAc. El filtrado se concentró. El producto crudo del (R)-1-(3-cloro-fenil)-2-(metil-amino)-etanol (1.75 gramos, 9.43 milimoles, 100 por ciento) se utilizó en la reacción del siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z): 186.1 (MH^+), 0.43 minutos.

Paso 2. (R)-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)(metil)-carbamato de terbutilo

El (R)-1-(3-cloro-fenil)-2-(metil-amino)-etanol (1.75 gramos, 9.43 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (31.4 mililitros), y entonces se agregó anhídrido de Boc (2.298 mililitros, 9.90 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La LCMS indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea para proporcionar el (R)-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)(metil)-carbamato de terbutilo (2.0 gramos, 7.00 milimoles, 74.3 por ciento). LCMS (m/z): 212.1 (MH^+-56), 0.94 minutos.

Paso 3. (S)-(2-(3-cloro-fenil)-2-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-etil)(metil)-carbamato de terbutilo

A una mezcla de (R)-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)(metil)-

carbamato de terbutilo (2.0 gramos, 7.00 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (23.33 mililitros), se le agregaron ftalimida (1.339 gramos, 9.10 milimoles), y PPh_3 (3 milimoles de PPh_3/1 gramo de resina, 2.34 gramos, 7.02 milimoles). Entonces se agregó lentamente DTBAD (1.660 gramos, 7.21 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró, se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con Na_2CO_3 saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea para proporcionar el (S)-(2-(3-cloro-fenil)-2-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-etil)(metil)-carbamato de terbutilo (1.96 gramos, 4.72 milimoles, 67.5 por ciento). LCMS (m/z): 315.1 (MH^+-100), 1.19 minutos.

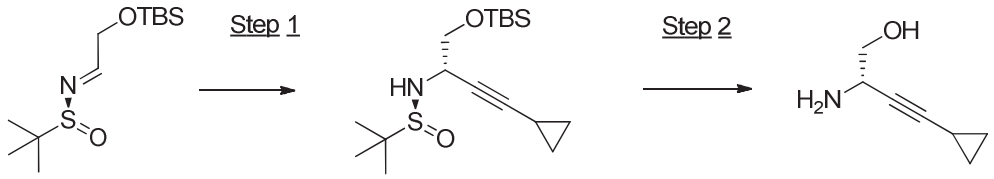
Paso 4. (S)-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)(metil)-carbamato de terbutilo

A una solución de (S)-(2-(3-cloro-fenil)-2-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-etil)(metil)-carbamato de terbutilo (1.96 gramos, 4.72 milimoles) en etanol (15.75 mililitros), se le agregó hidrato de hidrazina (2.296 mililitros, 47.2 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de un cojín de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo se volvió a disolver en etanol, y se filtró a través de un cojín de Celite® para remover un sólido blanco extra. La RMN mostró que había una impureza en el material crudo. El producto crudo se filtró a través de

un tapón de sílice, se lavó con DCM/EtOAc (proporción de 2:1), y se inundó con dicloro-metano (DCM)/EtOAc (20 por ciento de metanol (MeOH), NH_3 al 0.5 por ciento en metanol (MeOH)) (proporción de 1:1), para proporcionar el (s)-(2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil)(metil)-carbamato de terbutilo (1.2 gramos, 89 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 285.1 (MH^+), 0.65 minutos; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37 (s, 1H) 7.26 (3H), 4.20 (br. s., 1H), 2.85-2.77 (m, 3H), 1.51 - 1.38 (m, 9H).

Síntesis de (S)-2-amino-4-ciclopropil-but-3-in-1-ol

Esquema 71



Paso 1. (S)-N-((S)-1-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-4-ciclopropil-but-3-in-2-il)-2-metil-propan-2-sulfinamida

Se agregó bromuro de etil-magnesio 3.0 M en Et_2O (0.360 mililitros, 1.081 milimoles), a una solución de etinil-ciclopropano (71.5 miligramos, 1.081 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (4 mililitros). La solución se calentó a 50°C durante 1 hora, entonces el reactivo de Grignard resultante se agregó a una solución a -78°C de (S,E)-N-(2-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-etiliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida (100 miligramos, 0.360 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (4.00 mililitros), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se apagó con NH_4Cl acuoso

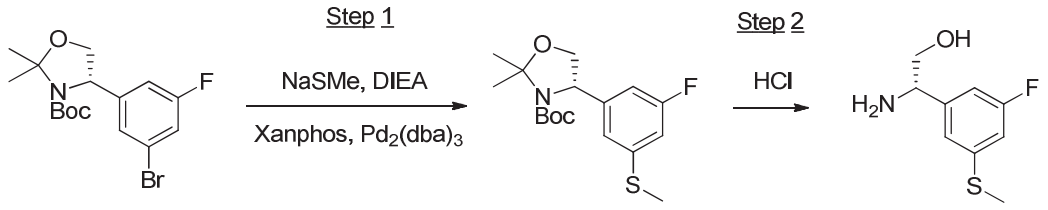
saturado. Las capas se separaron, y los materiales orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron, para proporcionar la (S)-N-((S)-1-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-4-ciclopropil-but-3-in-2-il)-2-metil-propan-2-sulfinamida, la cual se utilizó directamente. LCMS (m/z): 344.1 (MH^+), 1.23 minutos.

Paso 2. (S)-2-amino-4-ciclopropil-but-3-in-1-ol

Se agregó HCl 4.0 N en dioxano (0.873 mililitros, 3.49 milimoles), a una solución a temperatura ambiente de (S)-N-((S)-1-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-4-ciclopropil-but-3-in-2-il)-2-metil-propan-2-sulfinamida (120 miligramos, 0.349 milimoles) en metanol (MeOH) (4 mililitros). Después de 30 minutos, la reacción se concentró, entonces se destiló azeotrópicamente con benceno, para proporcionar el (S)-2-amino-4-ciclopropil-but-3-in-1-ol como la sal de HCl. LCMS (m/z): 126.2 (MH^+), 0.50 minutos.

Síntesis de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-(tiometil)-fenil)-etanol

Esquema 72



Paso 1: (S)-4-(3-fluoro-5-(tiometil)-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de terbutilo

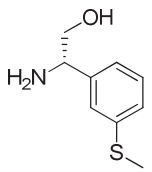
Una mezcla de Xantphos (13.91 miligramos, 0.024 milimoles), $Pd_2(dba)_3$ (22.02 miligramos, 0.024 milimoles), (S)-4-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de terbutilo (300

miligramos, 0.802 milimoles), DIEA (700 microlitros, 4.01 milimoles) y metano-tiolato de sodio (112 miligramos, 1.603 milimoles) en tolueno (2.6 mililitros), se pasó por microondas calentándose a 110°C durante 18 minutos. Se agregó EtOAc, y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua, y salmuera. La mezcla se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con el 0 al 60 por ciento de EtOAc/heptano, para proporcionar el (S)-4-(3-fluoro-5-(tiometil)-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de terbutilo (278 miligramos, 102 por ciento), como un aceite. LCMS (m/z): 286.1 (MH^+-56), 1.14 minutos.

Paso 2: (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-(tiometil)-fenil)-etanol

Una solución de (S)-4-(3-fluoro-5-(tiometil)-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de terbutilo (278 miligramos, 0.814 milimoles) en HCl 4M en dioxano (2.4 mililitros), se calentó a 80°C durante la noche. Hubo todavía algún material de partida restante. Se agregó más HCl 4M en dioxano (2.035 mililitros, 8.14 milimoles), y se calentó a 80°C durante otras 10 horas. El solvente se removió bajo un vacío reducido, para proporcionar el (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-(tiometil)-fenil)-etanol (194 miligramos, 0.814 milimoles, 100 por ciento). LCMS (m/z): 170.1 (MH^+-56), 0.26 minutos.

Síntesis de (S)-2-amino-2-(3-(tiometil)-fenil)-etanol

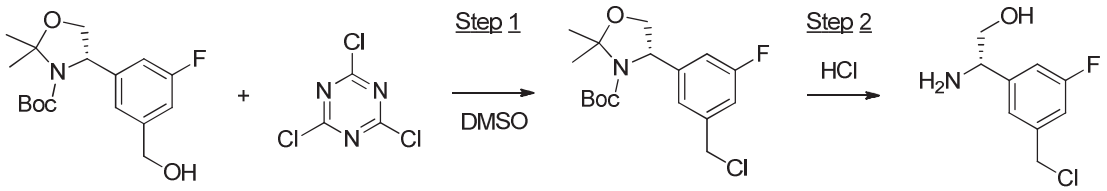


Siguiendo el esquema 72, utilizando el (S)-4-(3-bromo-fenil)-2,2-

dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de terbutilo, se obtuvo el (S)-2-amino-2-(3-(tiometil)-fenil)-etanol. LCMS (m/z): 184 (MH^+), 0.41 minutos.

Síntesis de (S)-2-amino-2-(3-(cloro-metil)-5-fluoro-fenil)-etanol

Esquema 73



Paso 1. (S)-4-(3-(cloro-metil)-5-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de terbutilo

A una solución de (S)-4-(3-fluoro-5-(hidroxi-metil)-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de terbutilo (330 miligramos, 1.014 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) anhidro (2.028 mililitros), se le agregó 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (112 miligramos, 0.609 milimoles) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se separó. La fase orgánica se lavó con H_2O (30 mililitros, 5 veces), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/heptano, para proporcionar el (S)-4-(3-(cloro-metil)-5-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de terbutilo (329 miligramos, 94 por ciento). LCMS (m/z): 288.1 (MH^+-56), 1.12 minutos.

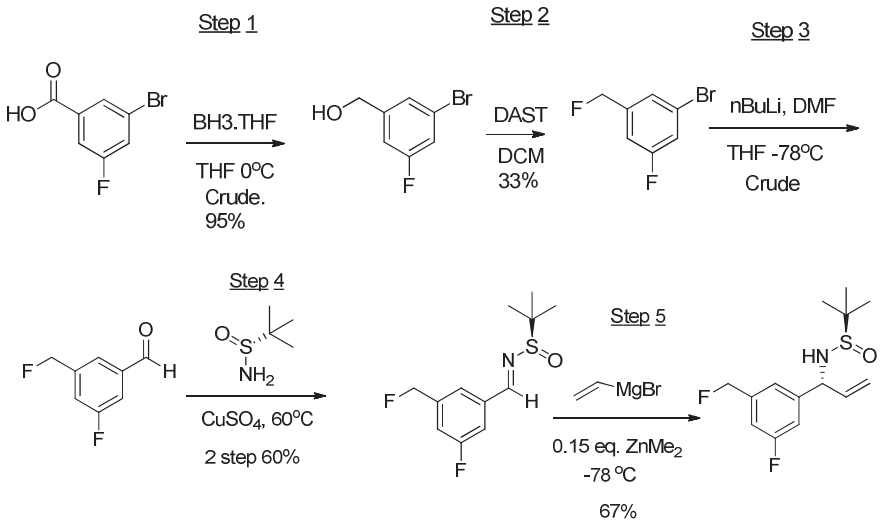
Paso 2: (S)-2-amino-2-(3-(cloro-metil)-5-fluoro-fenil)-etanol

A una solución de (S)-4-(3-(cloro-metil)-5-fluoro-fenil)-2,2-

dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de terbutilo (140 miligramos, 0.407 milimoles) en dicloro-metano (DCM) anhidro (1.357 mililitros), se le agregó HCl 4 N en dioxano (1.018 mililitros, 4.07 milimoles) en porciones. La mezcla se puso a reflujo a 80°C durante la noche. La reacción no estaba completa. Se agregó más HCl 4N en dioxano (1. 018 mililitros, 4.07 milimoles), y se puso a reflujo durante otras 24 horas. El solvente se removió bajo un vacío reducido, para proporcionar el (S)-2-amino-2-(3-(cloro-metil)-5-fluoro-fenil)-etanol (70 miligramos, 84 por ciento). LCMS (m/z): 204 (MH^+), 0.41 minutos.

Síntesis de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-etanol

Esquema 74



Paso 1. (3-bromo-5-fluoro-fenil)-metanol

A una suspensión de ácido 3-bromo-5-fluoro-benzoico (4.51 gramos, 20.59 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (41.2 mililitros) a 0°C, se le agregó por goteo BH_3.THF (41.2 mililitros, 41.2 milimoles), durante 30 minutos. La mezcla de reacción entonces se dejó regresar a la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó lentamente metanol (MeOH) (40 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El tetrahidrofurano (THF) y el metanol (MeOH) se removieron al vacío. El residuo se extrajo entonces con EtOAc, y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 187.2 (MH^{+-} 18), 0.66 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (s, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (tdd, J = 0.7, 1.5, 9.1 Hz, 1H), 4.70 (br. s., 2H), 1.78 (br. s., 1H).

Paso 2. 1-bromo-3-fluoro-5-(fluoro-metil)-benceno

A una solución de (3-bromo-5-fluoro-fenil)-metanol (MeOH) (4 gramos, 19.51 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (39.0 mililitros) a 0°C, se le agregó DAST (3.35 mililitros, 25.4 milimoles). La mezcla de reacción se dejó regresar a la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó $NaHCO_3$ saturado, la mezcla de reacción se extrajo entonces con dicloro-metano (DCM). La fase orgánica se secó y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 10 por ciento de EtOAc/heptanos), para proporcionar el producto final como un aceite incoloro. LCMS (m/z): ninguna masa (MH^+), 0.86 minutos. ^{1}H

RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.30 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.29 (s, 1H).

Paso 3. 3-fluoro-5-(fluoro-metil)-benzaldehído

El 1-bromo-3-fluoro-5-(fluoro-metil)-benceno (1.30 gramos, 6.28 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (31.4 mililitros), entonces se enfrió hasta -78°C, se agregó butil-litio (2.5 M en hexanos) (2.76 mililitros, 6.91 milimoles), a -78°C, y la mezcla de reacción entonces se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se agregó N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.972 mililitros, 12.56 milimoles); después de agitarse a -78°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se apagó con HCl, y la mezcla de reacción se extrajo entonces con EtOAc, la fase orgánica se secó, y se concentró, para proporcionar el producto crudo. El material crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): no masa (MH^+), 0.60 minutos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.08 -9.93 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.42 (s, 1H)

Paso 4. (R,E)-N-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-benciliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida

A una solución de 3-fluoro-5-(fluoro-metil)-benzaldehído (890 miligramos, 5.70 milimoles), y (R)-2-metil-propan-2-sulfinamida (760 miligramos, 6.27 milimoles) en dicloro-etano (19.0 mililitros), se le agregó sulfato de cobre(II) (anhidro) (1.820 gramos, 11.40 mili-moles),

y la suspensión se agitó bajo nitrógeno a 60°C en un baño de aceite durante la noche. La suspensión se convirtió hasta un color azul claro. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró a través un tapón de Celite, y se enjuagó con dicloro-metano (DCM), el filtrado se concentró, para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 30 por ciento de EtOAc en heptano), para proporcionar la (R,E)-N-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-benciliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida (900 miligramos, 60.9 por ciento de rendimiento) como un aceite color amarillo claro. LCMS (m/z): 260.1 (MH^+), 0.88 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 1.29 -1.23 (m, 9H)

Paso 5. (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)alil)-2-metil-propan-2-sulfinamida

Se mezclaron dimetil-zinc (2M en tolueno) (0.434 mililitros, 0.868 milimoles), y bromuro de vinil-magnesio (1M en tetrahidro-furano (THF)) (4.51 mililitros, 4.51 milimoles) a temperatura ambiente durante 20 minutos bajo argón antes de enfriarse hasta -78°C, entonces se agregó por goteo (R,E)-N-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-benciliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida (0.900 gramos, 3.47 mili-moles) en tetrahidrofurano (THF) seco (11.57 mililitros), manteniendo la temperatura interna entre -74°C y -72°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, la reacción se apagó con NH_4Cl saturado, el tetrahidrofurano (THF) se removió al vacío, y entonces se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con

agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 30 por ciento de EtOAc/heptanos), para proporcionar el producto (660 miligramos), LCMS (m/z): 288.0 (MH^+), 0.83 minutos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.90 (ddd, J = 7.4, 10.1, 17.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.35 (m, 2H), 5.35 - 5.25 (m, 2H), 5.01 - 4.94 (m, 1H), 3.45 (br. s., 1H), 1.30 -1.22 (m, 9H)

Paso 6. (R)-1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-amina

A la (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)alil)-2-metil-propan-2-sulfinamida (660 miligramos, 2.297 milimoles) en metanol (MeOH) (7.66 mililitros), se le agregó HCl (4 M en dioxano) (5.742 mililitros, 22.97 milimoles) a 0°C; la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y la mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad. Se agregó Na_2CO_3 saturado, y la mezcla de reacción se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró, para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 184.1 (MH^+), 0.40 minutos.

Paso 7. (R)-(1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)alil)-carbamato de terbutilo

A una solución de (R)-1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-amina (421 miligramos, 2.30 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (7.6 mililitros), se le agregó Boc_2O (640 microlitros, 2.76 milimoles), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche,

y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 20 por ciento de EtOAc/heptano), para proporcionar el (R)-(1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)alil)-carbamato de terbutilo. LCMS (m/z): 228.1 (MH^+-56)), 0.91 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.08 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.95 (ddd, J = 5.5, 10.6, 16.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.30 - 5.13 (m, 3H), 4.86 (br. s., 1H), 1.44 (s, 9H).

Paso 8. (S)-(1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo

El (R)-(1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)alil)-carbamato de terbutilo (410 miligramos, 1.447 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (14.5 mililitros) se enfrió a -78°C, la mezcla de reacción se burbujeó con O_3 (a partir del generador de ozono) durante 5 minutos. La mezcla de reacción es color azul claro, se burbujeó N_2 a través de la misma para deshacerse del O_3, entonces se agregó $NaBH_4$ (547 miligramos, 14.47 milimoles) en etanol (10 mililitros), la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos, entonces se dejó regresar a la temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se agregó NH_4Cl saturado, seguido por metanol (MeOH); la mezcla de reacción se concentró, entonces se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, se secó y se concentró, para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para dar el (S)-(1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo (223 miligramos, 54 por ciento de rendimiento). LCMS (m/z): 232.2 (MH^+-

56), 0.73 minutos.^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.10 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 4.78 (br. s., 1H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 1.44 (br. s., 9H).

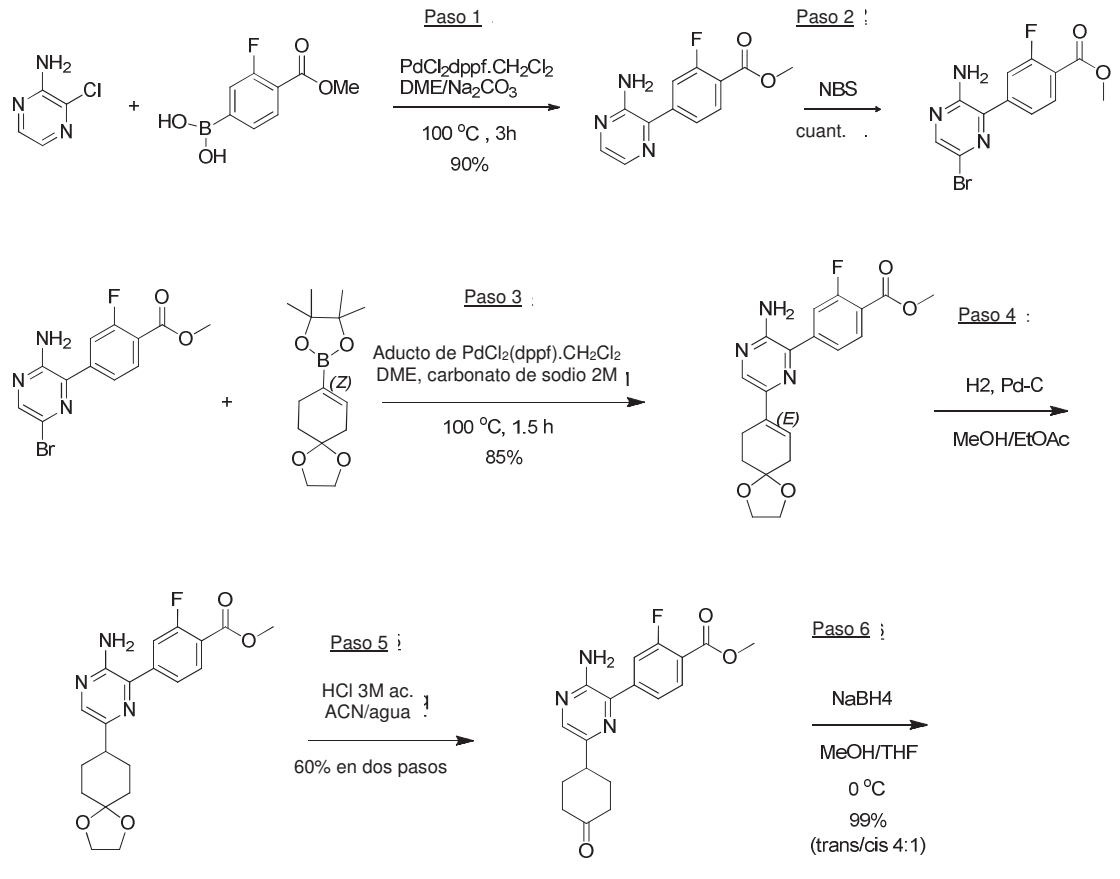
Paso 9. (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-etanol

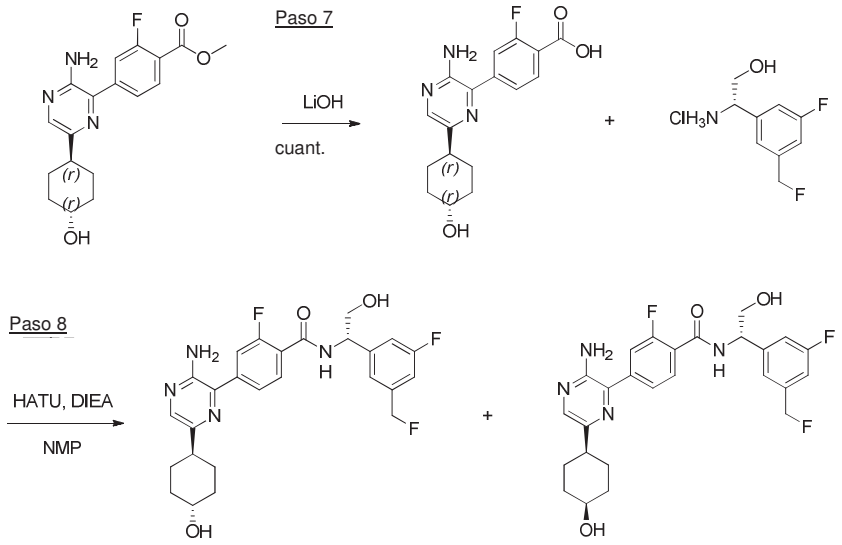
A una solución de (S)-(1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-carbamato de terbutilo (220 miligramos, 0.766 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2.5 mililitros), se le agregó HCl (4M en dioxano) (1.9 mililitros 7.66 milimoles), a temperatura ambiente; la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró entonces hasta la sequedad. El residuo se recristalizó a partir de dicloro-metano (DCM) y heptano. El sólido se filtró y se secó al aire, para proporcionar el (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-etanol (145 miligramos, 0.908 milimoles, 100 por ciento de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco. LCMS (m/z): 188.2 (MH^+), 0.32 minutos.

Ejemplos 177 y 178

Síntesis de 4-(3-amino-6-((1R,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida, y 4-(3-amino-6-((1S,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida

Esquema 75





Paso 1. 4-(3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

A la 3-cloro-pirazin-2-amina (27 gramos, 208 milimoles) en DME (391 mililitros), y carbonato de sodio (66.3 gramos, 625 milimoles), se le agregaron 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo (64.2 gramos, 229 milimoles), y aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (8.51 gramos, 10.42 milimoles). La mezcla de reacción se purgó con N_2, y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se recristalizó mediante EtOAc y heptano (2:3), para dar el 4-(3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo en 84 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 248.1 (MH^+), 0.58 minutos.

Paso 2. 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

A una suspensión de 4-(3-amino-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato

de metilo (31.5 gramos, 127 milimoles) en acetonitrilo (430 mililitros) a 0°C, se le agregó NBS (23.9 gramos, 134 milimoles). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 hora, se agregó bicarbonato de sodio saturado, se agitó 30 minutos y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. El producto crudo se recristalizó en EtOAc y heptano, para dar el 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo como un sólido color café en un 96 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 326.0/328.0 (MH^+), 0.87 minutos.

Paso 3. 4-(3-amino-6-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-dec-7-en-8-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

A una solución de 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (10 gramos, 30.7 milimoles) en DME (77 mililitros), se le agregaron 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (9.79 gramos, 36.8 milimoles), aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (1.252 gramos, 1.533 milimoles), H_2O (25.6 mililitros), y entonces al final carbonato de sodio (9.75 gramos, 92 milimoles). La reacción se calentó a 100°C en un baño de aceite durante 2 horas. Se enfrió. La mezcla de reacción se extrajo mediante EtOAc 3 veces, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El material crudo se recristalizó en dicloro-metano (DCM) y heptano (1:1), para dar el producto de 4-(3-amino-6-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-dec-7-en-8-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo en un 75 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 382.2 (MH^+),

0.82 minutos.

Paso 4. 4-(3-amino-6-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

El 4-(3-amino-6-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-dec-7-en-8-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (6.1 gramos, 15.83 milimoles) se disolvió en metanol (MeOH) (150 mililitros), y EtOAc (80 mililitros), la mezcla de reacción se inundó con N_2 durante 15 minutos, entonces se le agregó Pd-C (Degussa) (6 gramos, 5.64 milimoles), la mezcla de reacción entonces se cargó un globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el cual se lavó con EtOAc y metanol (MeOH). El filtrado se concentró, para proporcionar el producto crudo, el cual se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 388.0 (MH^+), 0.79 minutos.

Paso 5. 4-(3-amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

A una solución de 4-(3-amino-6-(1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-il)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (6.2 gramos, 16.00 milimoles) en acetonitrilo (100 mililitros), agua (40 mililitros), se le agregó una solución acuosa de HCl 3M (13.34 mililitros, 80 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se basificó con NaOH 6M (10 mililitros), entonces se utilizó $NaHCO_3$ saturado para ajustar a un pH de 8. Después se removió el acetonitrilo al vacío, el residuo sólido de la suspensión se filtró y se lavó con agua y heptano, se secó con aire para dar el 4-(3-

amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo como un sólido amarillo claro en un 67 por ciento de rendimiento. LCMS (m/z): 344.0 (MH^+), 0.70 minutos.

Paso 6. 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

A una solución de 4-(3-amino-6-(4-oxo-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (3.25 gramos, 9.47 milimoles) en metanol (MeOH) (100 mililitros), y tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros) a 0°C, se le agregó $NaBH_4$ (0.358 gramos, 9.47 milimoles). Después de 30 minutos, se le agregó lentamente saturado NH_4Cl, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removieron el metanol (MeOH) y el tetrahidrofurano (THF) al vacío. El residuo se extrajo mediante EtOAc 3 veces, el orgánico combinado se lavó con $NaHCO_3$ y agua, se secó y se concentró. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 346.4 (MH^+), 0.63 minutos (*trans*), y 0.66 minutos (*cis*); *trans/cis* (aproximadamente 4:1).

Paso 7. Ácido 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico y ácido 4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico

A una solución de 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoato de metilo (3.25 gramos, 9.41 milimoles) en metanol (MeOH) (15.68 mililitros), y tetrahidrofurano (THF) (15.68 mililitros), y se le agregó una solución acuosa de LiOH 1M (23.53 mililitros, 23.53 milimoles). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 2 horas, se agregó HCl 6M (3.9 mililitros) lentamente. El metanol (MeOH) y el tetrahidrofurano (THF) se removieron al vacío, el residuo (suspensión amarilla sólida) se filtró. El sólido se lavó con agua y heptano, se secó con aire para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se utilizó en la reacción del siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z): 332.1 (MH^+), 0.49 minutos (trans), y 0.53 minutos (cis).

Paso 8. 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida, y 4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida

A una mezcla de ácido 4-(3-amino-6-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico y ácido 4-(3-amino-6-((1s,4s)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-benzoico (19.45 miligramos, 0.053 milimoles), se les agregó NMP (0.5 mililitros), base de Hünig (0.042 mililitros, 0.240 milimoles), y HCl de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-etanol (9 miligramos, 0.048 milimoles). Entonces se agregó HATU (36.6 miligramos, 0.096 milimoles). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, seguida por LCMS. A la reacción cruda se le agregaron 0.5 mililitros de NMP, se filtró, se purificó mediante HPLC de preparación con ambos isómeros 4-(3-amino-6-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida como trans y 4-(3-amino-6-((1s,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-pirazin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(fluoro-metil)-fenil)-2-hidroxi-etil)-benzamida menor