

MEMORIA DESCRIPTIVA

AGENTE PROFILÁCTICO O TERAPÉUTICO PARA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Campo Técnico

La presente invención hace referencia a agentes profilácticos o terapéuticos para la atrofia muscular espinal.

Antecedentes de la técnica

La atrofia muscular espinal (SMA, por sus siglas en inglés) es una atrofia neuromuscular causada por la degeneración de las células del cuerno anterior de la médula espinal. Es un trastorno genético autosómico recesivo cuyo gen causante se encuentra en el cromosoma 5.

Se sabe que el gen causante de la SMA es el gen de supervivencia de las motoneuronas 1 (*SMN1*), que se ubica en el cromosoma 5q13d. La SMA se desarrolla en individuos homocigotos para mutaciones que inactivan este gen, como mutaciones nulas o mutaciones por delección.

El cromosoma 5q13d también contiene el gen *SMN2*, que es una duplicación invertida del gen *SMN1*, con una mutación C-a-T en la posición de nucleótido 6 en el exón 7. Aunque esta mutación es un cambio de nucleótido que no implica ninguna sustitución de aminoácido, hace que sea más fácil provocar un evento de corte y empalme alternativo que excluya el exón 7. Como resultado, aproximadamente 90 % de la proteína producida por el gen *SMN2* es menos funcional, mientras que aproximadamente 10 % es la misma proteína con su función normal que la producida a partir del gen *SMN1*. Por lo tanto, la pérdida de función del gen *SMN1* produce una disminución significativa de la cantidad de proteína con su función normal, incluso en presencia del gen *SMN2*, lo que da como resultado la aparición de la SMA.

El número de copias del gen *SMN2* varía entre pacientes con SMA; se sabe que aquellos con números de copias más altos presentan síntomas más leves. Por lo tanto, se considera que un aumento de la cantidad de proteína con su función normal conduciría a una

terapia para la SMA.

Recientemente se han desarrollado compuestos antisentido que regulan el corte y empalme del ARNm de SMN2 (ver, por ejemplo, WO2010/148249). Los compuestos antisentido regulan el corte y empalme de SMN2 de manera que se produzca con normalidad, aumentando de ese modo la cantidad de la proteína con su función normal, para mejorar los síntomas de SMA.

Bibliografía de la técnica previa

Bibliografía de patente

Bibliografía de patente 1: publicación de solicitud de patente no examinada n.º WO2010/148249

Compendio de la invención

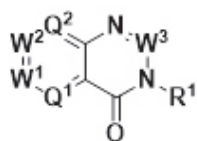
Problema a resolver mediante la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar agentes profilácticos o terapéuticos para la atrofia muscular espinal.

Medios para resolver el problema

Un aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal de este, donde el compuesto está representado por la fórmula (I):

[Fórmula química 1]



(I)

en donde:

W¹, W² y W³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C-R², C-R³, C-R^c y C-R^d, y se definen mediante uno de los siguientes (i) a (iv):

- (i) cuando W³ es C-R², entonces W¹ es C-R³, W² es C-R^c o N, y R¹ es un átomo de hidrógeno;
- (ii) cuando W³ es C-R³, entonces W¹ es C-R², W² es C-R^c o N, y R¹ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o alcoxi C₁₋₈;
- (iii) cuando W¹ es C-R², entonces W² es C-R^c o N, W³ es C-R^d, y R¹ es un

heterociclo alifático que contiene uno o más átomos de nitrógeno, donde el heterociclo alifático se sustituye opcionalmente con un sustituyente no aromático; y

(iv) cuando W^2 es $C-R^2$, W^1 es $C-R^c$, W^3 es $C-R^d$, y R^1 es un heterociclo alifático que contiene uno o más átomos de nitrógeno, donde el heterociclo alifático se sustituye opcionalmente con un sustituyente no aromático;

R^2 es un anillo aromático de 6 o más miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente no aromático;

R^3 es un heterociclo alifático que contiene uno o más átomos de nitrógeno, donde el heterociclo alifático se sustituye opcionalmente con un sustituyente no aromático;

Q^1 se selecciona de $C-R^a$ y N;

Q^2 se selecciona de $C-R^b$ y N; y

R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} y un grupo ciano.

En la fórmula (I), R^2 puede ser un grupo heterocíclico aromático de 8 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que contiene dos o más heteroátomos, donde el grupo heterocíclico aromático de 8 a 10 miembros que contiene nitrógeno se sustituye opcionalmente con un sustituyente no aromático; y R^3 puede ser un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, donde el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros se sustituye opcionalmente con un sustituyente no aromático. Además, R^2 puede ser un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en indazolilo, bencimidazolilo, pirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, pirrolo[1,2-*b*]piridazinilo, pirrolo[1,2-*c*]pirimidinilo, pirrolo[1,2-*b*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, imidazo[1,5-*a*]piridinilo, pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, furo[3,2-*c*]piridinilo, furo[2,3-*c*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirazinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, pirazolo[1,5-*c*]pirimidinilo, pirazolo[1,5-*b*]piridazinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, imidazo[4,5-*c*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*c*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, imidazo[1,5-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,5-*a*]pirazinilo, imidazo[1,5-*c*]pirimidinilo, imidazo[1,5-*b*]piridazinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridazinilo, pirrolo[3,2-*d*]pirimidinilo, pirrolo[2,3-*b*]pirazinilo,

pirrolo[2,3-*d*]piridazinilo, pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo, pirrolo[2,3-*c*]piridazinilo,
 oxazolo[5,4-*b*]piridinilo, oxazolo[5,4-*c*]piridinilo, oxazolo[4,5-*c*]piridinilo,
 oxazolo[4,5-*b*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, purinilo,
 pirazolo[3,4-*d*]pirimidilo, pirazolo[4,3-*d*]pirimidilo, isoxazolo[5,4-*d*]pirimidinilo,
 isoxazolo[4,5-*d*]pirimidinilo, oxazolo[4,5-*d*]pirimidinilo y oxazolo[5,4-*d*]pirimidinilo, donde el
 heterociclo aromático se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R⁴; R³ puede ser un
 heterociclo alifático seleccionado del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino,
 piperidino, piperazino, morfolino, azepano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano,
 octahidropirrolo[3,4-*b*]pirrolilo, octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolilo, octahidropirrolo[3,2-*b*]pirrolilo,
 octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo,
 octahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo,
 octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridinilo, octahidro-1*H*-ciclopentapirazina,
 octahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, decahidro-2,6-naftiridinilo, decahidro-2,7-naftiridinilo,
 decahidro-1,6-naftiridinilo, decahidro-1,7-naftiridinilo, decahidro-quinoxalino,
 octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 1-azabicyclo[2.2.1]heptilo,
 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octilo,
 2-azabicyclo[2.2.2]octilo, 1-azabicyclo[3.2.1]octilo, 2-azabicyclo[3.2.1]octilo,
 3-azabicyclo[3.2.1]octilo, 6-azabicyclo[3.2.1]octilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo,
 1-azabicyclo[3.2.2]nonilo, 2-azabicyclo[3.2.2]nonilo, 3-azabicyclo[3.2.2]nonilo,
 6-azabicyclo[3.2.2]nonilo, 1-azabicyclo[3.3.1]nonilo, 2-azabicyclo[3.3.1]nonilo,
 3-azabicyclo[3.3.1]nonilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo,
 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octilo, 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octilo,
 2,6-diazabicyclo[3.2.1]octilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.1]octilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octilo,
 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonilo, 1,5-diazabicyclo[3.2.2]nonilo, 2,6-diazabicyclo[3.2.2]nonilo,
 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonilo, 6,8-diazabicyclo[3.2.2]nonilo, 1-azaspiro[3.3]heptilo,
 2-azaspiro[3.3]heptilo, 1-azaspiro[3.4]octilo, 2-azaspiro[3.4]octilo, 5-azaspiro[3.4]octilo,
 6-azaspiro[3.4]octilo, 1-azaspiro[4.4]nonilo, 2-azaspiro[4.4]nonilo, 1-azaspiro[4.5]decano,
 2-azaspiro[4.5]decano, 6-azaspiro[4.5]decano, 7-azaspiro[4.5]decano,
 8-azaspiro[4.5]decano, 1,6-diazaspiro[3.3]heptilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptilo,
 1,7-diazaspiro[4.4]nonilo, 2,7-diazaspiro[4.4]nonilo, 1,6-diazaspiro[3.5]nonilo,
 1,7-diazaspiro[3.5]nonilo, 2,5-diazaspiro[3.5]nonilo, 2,6-diazaspiro[3.5]nonilo,
 2,7-diazaspiro[3.5]nonilo, 5,8-diazaspiro[3.5]nonilo, 1,7-diazaspiro[4.5]decano,
 1,8-diazaspiro[4.5]decano, 2,6-diazaspiro[4.5]decano, 2,7-diazaspiro[4.5]decano,
 2,8-diazaspiro[4.5]decano y 6,9-diazaspiro[4.5]decano, donde el heterociclo alifático se
 sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R⁵ y contiene opcionalmente de uno a tres

enlaces dobles, donde el heterociclo alifático contiene opcionalmente de uno a tres grupos carbonilo, donde cada uno de los grupos carbonilo tiene un átomo de carbono en un anillo del heterociclo alifático; R^4 y R^5 pueden seleccionarse del grupo que consiste en:

- (I) halógeno;
- (II) un grupo ciano;
- (III) un grupo nitro;
- (IV) un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

- (a) halógeno;
- (b) un grupo ciano;
- (c) un grupo nitro;
- (d) un grupo alcoxi C_{1-6} ;
- (e) un grupo alquilamino C_{1-6} ; y
- (f) un grupo alquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})amino;

- (V) un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

- (a) halógeno;
- (b) un grupo ciano;
- (c) un grupo nitro;
- (d) un grupo alcoxi C_{1-6} ;
- (e) un grupo alquilamino C_{1-6} ; y
- (f) un grupo alquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})amino; y

- (VI) un grupo alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

- (a) halógeno;
- (b) un grupo ciano;
- (c) un grupo nitro;
- (d) un grupo alcoxi C_{1-6} ;
- (e) un grupo alquilamino C_{1-6} ; y
- (f) un grupo alquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})amino.

El compuesto representado por la fórmula (I) puede ser 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona.

Otro aspecto de la presente invención es un medicamento que incluye, como ingrediente activo, cualquiera de los compuestos descritos anteriormente o una sal de estos. Este medicamento puede ser un regulador de empalme, puede ser un potenciador de expresión que potencia la expresión de ARNm de SMN normal y/o proteína SMN normal, o puede ser un agente profiláctico o terapéutico para atrofia muscular espinal.

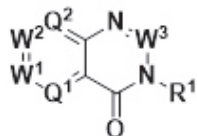
Aun otro aspecto de la presente invención es un regulador de empalme, un potenciador de expresión que potencia la expresión ARNm de SMN normal y/o proteína SMN normal o un agente profiláctico o terapéutico para atrofia muscular espinal, que incluye, como ingrediente activo, cualquiera de los compuestos descritos anteriormente o una sal de estos.

Aun otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento profiláctico o terapéutico de atrofia muscular espinal, donde el método incluye: administrar una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente o una sal de estos a un mamífero (excepto seres humanos) que tenga atrofia muscular espinal.

Aun otro aspecto de la presente invención es cualquiera de los compuestos descritos anteriormente o una sal de estos para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de atrofia muscular espinal.

Aun otro aspecto de la presente invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente o una sal de estos para la elaboración de un agente profiláctico o terapéutico para atrofia muscular espinal.

Aun otro aspecto de la presente invención es un método para examinar si un compuesto o una sal de este, donde el compuesto está representado por la fórmula (I):



(I)

[Fórmula química 1]

en donde:

W¹, W² y W³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C-R², C-R³, C-R^c y C-R^d, y se definen mediante uno de los siguientes (i) a (iv):

(i) cuando W^3 es $C-R^2$, entonces W^1 es $C-R^3$, W^2 es $C-R^c$ o N, y R^1 es un átomo de hidrógeno;

(ii) cuando W^3 es $C-R^3$, entonces W^1 es $C-R^2$, W^2 es $C-R^c$ o N, y R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-8} ;

(iii) cuando W^1 es $C-R^2$, entonces W^2 es $C-R^c$ o N, W^3 es $C-R^d$, y R^1 es un heterociclo alifático que contiene uno o más átomos de nitrógeno, donde el heterociclo alifático se sustituye opcionalmente con un sustituyente no aromático; y

(iv) cuando W^2 es $C-R^2$, W^1 es $C-R^c$, W^3 es $C-R^d$, y R^1 es un heterociclo alifático que contiene uno o más átomos de nitrógeno, donde el heterociclo alifático se sustituye opcionalmente con un sustituyente no aromático;

R^2 es un anillo aromático de 6 o más miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente no aromático;

R^3 es un heterociclo alifático que contiene uno o más átomos de nitrógeno, donde el heterociclo alifático se sustituye opcionalmente con un sustituyente no aromático;

Q^1 se selecciona de $C-R^a$ y N;

Q^2 se selecciona de $C-R^b$ y N; y

R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} y un grupo ciano, potencia la expresión de ARNm de SMN normal y/o proteína SMN normal. Este método puede incluir las etapas de: poner en contacto una célula con el compuesto o una sal de este, donde la célula incluye un gen *SMN* con timina en la posición de nucleótido 6 en el exón 7; y examinar si un nivel de expresión, en la célula, de ARNm de SMN que incluye el exón 7 o proteína SMN que incluye una secuencia de aminoácidos codificada por el exón 7 es elevado por el compuesto o sal de este. La expresión puede examinarse mediante el uso de PCR o transferencia Western.

== Referencia cruzada a solicitud relacionada ==

La presente solicitud reivindica prioridad en función de la solicitud de patente japonesa 2018-122551 presentada el 27 de junio de 2008; la solicitud básica se incorpora a la presente memoria descriptiva mediante referencia.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una representación de secuencias de nucleótidos de estándares de oligo de ADN usados en un Ejemplo práctico de la presente invención.

La Figura 2 es una representación de secuencias de nucleótidos de cebadores y

sondas para PCR usados en un Ejemplo práctico de la presente invención. (A) cebadores y una sonda para PCR usados para detectar FL-SMN que contiene los exones 7 y 8 de SMN en sucesión; y (B) cebadores y una sonda para PCR usados para detectar Delta7 de SMN con el exón 7 omitido.

La Figura 3 es una representación diagramática que muestra el principio de un sistema qPCR que detecta específicamente ADNc para FL-SMN con exón 7 y Delta7 sin exón 7 en un Ejemplo práctico de la presente invención. (A) la estructura del gen *SMN2* en el genoma; (B) un mecanismo para detectar ADNc de FL-SMN; (C) una curva de calibración generada mediante el uso del estándar de oligo de ADN de FL-SMN; (D) un mecanismo para detectar ADNc de Delta7, y (E) una curva de calibración generada mediante el uso del estándar de oligo de ADN de Delta7.

La Figura 4 muestra una curva de calibración generada mediante el uso del estándar de oligo de ADN de GAPDH en un Ejemplo práctico de la presente invención.

La Figura 5-1 es una representación que muestra un cambio dependiente de la dosis en cantidades de ARNm de FL-SMN y ARNm de Delta7 y aumento de proteína SMN para compuestos representativos en un Ejemplo práctico de la presente invención. El eje y representa los porcentajes de los niveles de expresión del ARNm de FL-SMN y ARNm de Delta7 estandarizados contra GAPDH o los niveles de expresión de proteína SMN estandarizados contra GAPDH con respecto a sus controles respectivos (con la adición de DMSO) que se establecen como 100 %, y el eje x representa las concentraciones de los compuestos;

La Figura 5-2 es una continuación de la Figura 5-1.

La Figura 5-3 es una continuación de la Figura 5-2.

La Figura 5-4 es una continuación de la Figura 5-3.

Forma de llevar a cabo la invención

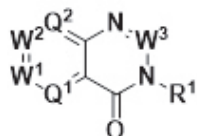
Los objetos, características, ventajas e ideas de la presente invención son evidentes para un experto en la técnica a partir de la descripción de la presente memoria descriptiva y un experto en la técnica puede reproducir fácilmente la presente invención a partir de la descripción de la presente memoria descriptiva. Las modalidades de la presente invención, sus ejemplos específicos, entre otros, que se describen a continuación, indican modalidades preferibles de la presente invención y se describen para ejemplificación o explicación. La presente invención no se limita a estos. Es evidente para un experto en la técnica que se pueden hacer diversas alteraciones y modificaciones en función de la descripción de la

presente memoria descriptiva dentro de la intención y el alcance del espíritu de la presente, descrito en la presente memoria descriptiva.

[Compuesto]

Un compuesto de acuerdo con una modalidad de la presente invención es el que se representa mediante la fórmula (I) o una sal de este:

[Fórmula química 1]



(I)

en donde:

W^1 , W^2 y W^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en $C-R^2$, $C-R^3$, $C-R^c$ y $C-R^d$, y se definen mediante uno de los siguientes (i) a (iv):

(i) cuando W^3 es $C-R^2$, entonces W^1 es $C-R^3$, W^2 es $C-R^c$ o N, y R^1 es un átomo de hidrógeno;

(ii) cuando W^3 es $C-R^3$, entonces W^1 es $C-R^2$, W^2 es $C-R^c$ o N, y R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-8} ;

(iii) cuando W^1 es $C-R^2$, entonces W^2 es $C-R^c$ o N, W^3 es $C-R^d$, y R^1 es un heterociclo alifático que contiene uno o más átomos de nitrógeno, donde el heterociclo alifático se sustituye opcionalmente con un sustituyente no aromático; y

(iv) cuando W^2 es $C-R^2$, W^1 es $C-R^c$, W^3 es $C-R^d$, y R^1 es un heterociclo alifático que contiene uno o más átomos de nitrógeno, donde el heterociclo alifático se sustituye opcionalmente con un sustituyente no aromático;

R^2 es un anillo aromático de 6 o más miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente no aromático;

R^3 es un heterociclo alifático que contiene uno o más átomos de nitrógeno, donde el heterociclo alifático se sustituye opcionalmente con un sustituyente no aromático;

Q^1 se selecciona de $C-R^a$ y N;

Q^2 se selecciona de $C-R^b$ y N; y

R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} y un grupo ciano.

En la fórmula (I), R^2 puede ser un grupo heterocíclico aromático de 8 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que contiene dos o más heteroátomos, donde el grupo heterocíclico

aromático de 8 a 10 miembros que contiene nitrógeno se sustituye opcionalmente con un sustituyente no aromático; y R^3 puede ser un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, donde el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros se sustituye opcionalmente con un sustituyente no aromático. Además, R^2 puede ser un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en indazolilo, bencimidazolilo, pirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, pirrolo[1,2-*b*]piridazinilo, pirrolo[1,2-*c*]pirimidinilo, pirrolo[1,2-*b*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, imidazo[1,5-*a*]piridinilo, pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, furo[3,2-*c*]piridinilo, furo[2,3-*c*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirazinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, pirazolo[1,5-*c*]pirimidinilo, pirazolo[1,5-*b*]piridazinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, imidazo[4,5-*c*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*c*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, imidazo[1,5-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,5-*b*]piridazinilo, imidazo[1,5-*c*]pirimidinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridazinilo, pirrolo[3,2-*d*]pirimidinilo, pirrolo[2,3-*b*]pirazinilo, pirrolo[2,3-*d*]piridazinilo, pirrolo[2,3-*c*]piridazinilo, oxazolo[5,4-*b*]piridinilo, oxazolo[5,4-*c*]piridinilo, oxazolo[4,5-*c*]piridinilo, oxazolo[4,5-*b*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, purinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidilo, pirazolo[4,3-*d*]pirimidilo, isoxazolo[5,4-*d*]pirimidinilo, isoxazolo[4,5-*d*]pirimidinilo, oxazolo[4,5-*d*]pirimidinilo y oxazolo[5,4-*d*]pirimidinilo, donde el heterociclo aromático se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R^4 ; R^3 puede ser un heterociclo alifático seleccionado del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, octahidropirrolo[3,4-*b*]pirrolilo, octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolilo, octahidropirrolo[3,2-*b*]pirrolilo, octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridinilo, octahidro-1*H*-ciclopentapirazina, octahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, decahidro-2,6-naftiridinilo, decahidro-2,7-naftiridinilo, decahidro-1,6-naftiridinilo, decahidro-1,7-naftiridinilo, decahidro-quinoxalino, octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 1-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octilo, 1-azabicyclo[3.2.1]octilo, 2-azabicyclo[3.2.1]octilo,

3-azabicyclo[3.2.1]octilo, 6-azabicyclo[3.2.1]octilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo,
 1-azabicyclo[3.2.2]nonilo, 2-azabicyclo[3.2.2]nonilo, 3-azabicyclo[3.2.2]nonilo,
 6-azabicyclo[3.2.2]nonilo, 1-azabicyclo[3.3.1]nonilo, 2-azabicyclo[3.3.1]nonilo,
 3-azabicyclo[3.3.1]nonilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo,
 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octilo, 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octilo,
 2,6-diazabicyclo[3.2.1]octilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.1]octilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octilo,
 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonilo, 1,5-diazabicyclo[3.2.2]nonilo, 2,6-diazabicyclo[3.2.2]nonilo,
 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonilo, 6,8-diazabicyclo[3.2.2]nonilo, 1-azaspiro[3.3]heptilo,
 2-azaspiro[3.3]heptilo, 1-azaspiro[3.4]octilo, 2-azaspiro[3.4]octilo, 5-azaspiro[3.4]octilo,
 6-azaspiro[3.4]octilo, 1-azaspiro[4.4]nonilo, 2-azaspiro[4.4]nonilo, 1-azaspiro[4.5]decanilo,
 2-azaspiro[4.5]decanilo, 6-azaspiro[4.5]decanilo, 7-azaspiro[4.5]decanilo,
 8-azaspiro[4.5]decanilo, 1,6-diazaspiro[3.3]heptilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptilo,
 1,7-diazaspiro[4.4]nonilo, 2,7-diazaspiro[4.4]nonilo, 1,6-diazaspiro[3.5]nonilo,
 1,7-diazaspiro[3.5]nonilo, 2,5-diazaspiro[3.5]nonilo, 2,6-diazaspiro[3.5]nonilo,
 2,7-diazaspiro[3.5]nonilo, 5,8-diazaspiro[3.5]nonilo, 1,7-diazaspiro[4.5]decilo,
 1,8-diazaspiro[4.5]decilo, 2,6-diazaspiro[4.5]decilo, 2,7-diazaspiro[4.5]decilo,
 2,8-diazaspiro[4.5]decilo y 6,9-diazaspiro[4.5]decilo, donde el heterociclo alifático se
 sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R^5 y contiene opcionalmente de uno a tres
 enlaces dobles, donde el heterociclo alifático contiene opcionalmente de uno a tres grupos
 carbonilo, donde cada uno de los grupos carbonilo tiene un átomo de carbono en un anillo del
 heterociclo alifático; R^4 y R^5 pueden seleccionarse del grupo que consiste en:

- (I) halógeno;
- (II) un grupo ciano;
- (III) un grupo nitro;
- (IV) un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:
 - (a) halógeno;
 - (b) un grupo ciano;
 - (c) un grupo nitro;
 - (d) un grupo alcoxi C_{1-6} ;
 - (e) un grupo alquilamino C_{1-6} ; y
 - (f) un grupo alquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})amino;
- (V) un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados del

grupo que consiste en:

- (a) halógeno;
- (b) un grupo ciano;
- (c) un grupo nitro;
- (d) un grupo alcoxi C_{1-6} ;
- (e) un grupo alquilamino C_{1-6} ; y
- (f) un grupo alquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})amino; y

(VI) un grupo alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

- (a) halógeno;
- (b) un grupo ciano;
- (c) un grupo nitro;
- (d) un grupo alcoxi C_{1-6} ;
- (e) un grupo alquilamino C_{1-6} ; y
- (f) un grupo alquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})amino.

Las sales de los compuestos respectivos representados por la fórmula general (I) pueden ser de cualquier tipo, y los ejemplos incluyen sales ácidas, sales metálicas y sales de amonio. Las sales ácidas pueden ser cualesquiera de una amplia variedad, y los ejemplos incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato y fosfato, y sales de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato y citrato. Las sales metálicas pueden ser cualesquiera de una amplia variedad, y los ejemplos incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio, sales de aluminio y sales de cinc. Cuando las moléculas con la fórmula general (I) son isómeros tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, isómeros constitucionales o isómeros de rotación, cada uno y las mezclas de estos también quedan comprendidos en los compuestos representados por la fórmula general (I).

Por ejemplo, cuando un compuesto representado por la fórmula general (I) existe como enantiómeros, cada uno de ellos separado de una mezcla racémica/compuesto racémico también está incluido en los compuestos representados por la fórmula general (I). Cada uno de estos isómeros puede producirse como un compuesto individual mediante el uso de un método sintético o método de separación conocido (p. ej., concentración, extracción con solventes, cromatografía en columna o recristalización).

Un compuesto representado por la fórmula general (I) puede encontrarse en forma de cristales, los compuestos tanto en forma de monocristal o cristales mezclados también quedan comprendidos en los compuestos representados por la fórmula general (I). Los cristales pueden prepararse mediante la cristalización de un compuesto usando una técnica de cristalización conocida.

Un compuesto representado por la fórmula general (I) puede encontrarse en la forma de cocristales o cocristales de sales farmacéuticamente aceptables. Los cocristales y cocristales de sales pueden prepararse mediante el uso una técnica de cocrystalización conocida. Los coformadores de los compuestos representados por la fórmula general (I) para los cocristales o cocristales de sales pueden ser, por ejemplo, ácidos (p. ej., ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos de azúcar y ácidos sulfónicos), amidas, urea, bases, maltol y aminoácidos. Los ejemplos adecuados del ácido carboxílico incluyen ácido fumárico, cítrico, glutárico, malónico, succínico, maleico, málico, tartálico, mandélico, láctico, glucónico, acético, benzoico, gentístico, salicílico e hipúrico. Los ejemplos adecuados del ácido de azúcar incluyen ácido ascórbico. Los ejemplos adecuados del ácido sulfónico incluyen ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 10-camforsulfónico y ácido metanosulfónico. Los ejemplos adecuados de la amida incluyen nicotinamida, benzamida, lactamida, glicolamida y sacarina. Los ejemplos adecuados de la base incluyen trometamina y meglumina. Los ejemplos adecuados del maltol incluyen maltol etílico. Los ejemplos adecuados del aminoácido incluyen tirosina, alanina, serina, treonina, isoleucina, leucina, arginina, lisina, prolina, triptófano, valina, ácido glutámico, ácido aspártico, glicina, asparagina, metionina, cisteína, fenilalanina, glutamina e histidina.

Un compuesto representado por la fórmula general (I) puede encontrarse en la forma de un hidrato, un anhidrato, un solvato o un no solvato.

Un compuesto representado por la fórmula general (I) puede marcarse con un isótopo (p. ej., ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{35}S o ^{125}I). Los compuestos representados por la fórmula general (I) que se marcan o sustituyen con un isótopo pueden usarse como trazadores de PET en tomografía por emisión de positrones (PET) y por lo tanto son útiles en algunos campos tales como el diagnóstico.

Un compuesto representado por la fórmula general (I) puede ser un profármaco. Tal

como se usa en la presente, el término “profármaco” hace referencia a un compuesto que se convierte en el compuesto correspondiente representado por la fórmula general (I) a través de una reacción tal como oxidación, reducción o hidrólisis *in vivo* debida, por ejemplo, a una enzima o ácido gástrico en condiciones fisiológicas en el cuerpo. Los ejemplos del profármaco de los compuestos representados por la fórmula general (I) incluyen los compuestos que son equivalentes de los compuestos representados por la fórmula general (I) con sus grupos amino modificados mediante acilación, alquilación o fosforilación (p. ej., compuestos que son equivalentes de compuestos representados por la fórmula general (I) con sus grupos amino modificados mediante eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidinilmetilación, pivaloiloximetilación o *terc*-butilación); compuestos que son equivalentes de los compuestos representados por la fórmula general (I) con sus grupos hidroxí modificados por acilación, alquilación, fosforilación o borilación (p. ej., compuestos que son equivalentes de los compuestos (I) con sus grupos hidroxí modificados por acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación); compuestos que son equivalentes de compuestos representados por la fórmula general (I) con sus grupos carboxi modificados mediante esterificación o amidación (p. ej., compuestos que son equivalentes de los compuestos (I) con sus grupos carboxi modificados mediante esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación de pivaloiloximetilo, esterificación de etoxycarboniloxietilo, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación de ciclohexiloxycarboniletilo o metilamidación). Cada uno de estos compuestos puede prepararse a partir de un compuesto representado por la fórmula general (I) mediante el uso de un método conocido.

Un profármaco de un compuesto representado por la fórmula general (I) puede ser del tipo que se transforma en el compuesto correspondiente representado por la fórmula (I) en condiciones fisiológicas como se describe en “Pharmaceutical research and development”, vol. 7, Molecular Design, pp. 163–198, Hirokawa Publishing Co. (1990).

[Métodos usados para producir compuestos]

Los métodos usados para producir los compuestos mencionados anteriormente se describen a continuación.

Los materiales de partida, reactivos y los compuestos resultantes en cada etapa de los siguientes métodos de producción pueden encontrarse en la forma de sus sales. Los ejemplos de esa sal incluyen los ejemplificados anteriormente para los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Cuando un compuesto obtenido en una etapa determinada existe en su estado libre, puede convertirse en una sal deseada mediante el uso de un método conocido. A la inversa, cuando un compuesto obtenido en una etapa determinada es una sal, puede convertirse en su forma libre correspondiente o en otro tipo de sal deseada mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos obtenidos en cada etapa pueden usarse en una reacción o reacciones posteriores como una solución de reacción como tal o después de purificarse parcial o completamente. Puede usarse cualquier técnica de purificación y los ejemplos incluyen concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con solventes, destilación fraccionada, cromatografía y combinaciones de estas.

Los símbolos usados en los siguientes esquemas de reacción representan los mismos grupos que aquellos en los compuestos mencionados anteriormente, a menos que se especifique algo distinto. Los compuestos de partida están disponibles fácilmente entre productos comerciales o pueden producirse mediante el uso de un método conocido cuando no se mencione un método de producción específico.

El tiempo de reacción para cada etapa puede depender de los reactivos y/o los solventes usados; sin embargo, es típicamente de 1 minuto a 48 horas, y preferiblemente de 10 minutos a 8 horas, a menos que se especifique algo distinto.

La temperatura de reacción para cada etapa puede depender de los reactivos y/o los solventes usados; sin embargo, es típicamente de -78 °C a 300 °C, y preferiblemente de -78 °C a 150 °C, a menos que se especifique algo distinto.

La presión para cada etapa puede depender de los reactivos y/o los solventes usados; sin embargo, es típicamente de 1 atm a 20 atm, y preferiblemente de 1 atm a 3 atm, a menos que se especifique algo distinto.

En una o más etapas puede usarse un sintetizador de microondas tal como un sintetizador Initiator fabricado por Biotage. La temperatura de reacción puede depender de los reactivos y/o los solventes usados; sin embargo, es típicamente de temperatura ambiente a 300 °C, y preferiblemente de 50 °C a 250 °C, a menos que se especifique algo distinto. El tiempo de reacción puede depender de los reactivos y/o los solventes usados; sin embargo, es típicamente de 1 minuto a 48 horas, y preferiblemente de 1 minuto a 8 horas, a menos que se especifique algo distinto.

En las reacciones en todas las etapas, la cantidad del reactivo usado es de 0,5–20 equivalentes, y preferiblemente de 0,8–5 equivalentes con respecto al sustrato, a menos que se especifique algo distinto. Cuando el reactivo es un catalizador, la cantidad del reactivo usado es de 0,001-1 equivalentes, y preferiblemente de 0,01-0,2 equivalentes con respecto al sustrato. Cuando el reactivo también actúa como solvente de reacción, la cantidad del reactivo es idéntica a la cantidad del solvente.

En cada etapa, a menos que se especifique algo distinto, los compuestos se hacen reaccionar en ausencia de un solvente o en un solvente adecuado en el que se disuelven o suspenden uno o más compuestos. Ejemplos específicos del solvente incluyen los siguientes compuestos además de los descritos en los Ejemplos.

Alcoholes: p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, 2-metil-2-propanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, 2-metil-2-butanol y 2-metoxietanol.

Éteres: p. ej. éter dietílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y ciclopentil metil éter;

Hidrocarburos aromáticos: p. ej., benceno, clorobenceno, tolueno y xileno.

Hidrocarburos saturados: p. ej., ciclohexano y hexano.

Amidas: p. ej., *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidona.

Hidrocarburos halogenados: p. ej., diclorometano y tetracloruro de carbono.

Nitrilos: p. ej., acetonitrilo.

Sulfóxidos: p. ej., dimetilsulfóxido.

Bases orgánicas aromáticas: p. ej., piridina.

Anhídridos de ácidos: p. ej., anhídrido acético.

Ácidos orgánicos: p. ej., ácido fórmico, ácido acético y ácido trifluoroacético.

Ácidos inorgánicos: p. ej., ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

Ésteres: p. ej., acetato de etilo.

Cetonas: p. ej., acetona y metiletilcetona.

Agua.

Dos o más de los solventes mencionados anteriormente pueden combinarse en una proporción adecuada.

En situaciones en que se usa una base en una reacción química en una etapa determinada, los ejemplos de la base usada incluyen los siguientes compuestos además de los descritos en los Ejemplos.

Bases inorgánicas: p. ej., hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio e hidróxido de cesio.

Bases básicas: p. ej., carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio.

Bases orgánicas: p. ej., trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol y piperidina.

Alcóxidos metálicos: p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de sodio y *terc*-butóxido de potasio.

Hidruros de metales alcalinos: p. ej., hidruro de sodio e hidruro de potasio;

Amidas metálicas: p. ej., amida de litio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, amida de sodio, diisopropilamida de sodio, hexametildisilazida de sodio, amida de potasio, diisopropilamida de potasio y hexametildisilazida de potasio.

Compuestos de litio orgánicos: p. ej., *n*-butil litio, *sec*-butil litio y *terc*-butil litio.

En situaciones en que se usa un ácido o un catalizador ácido en una reacción química en una etapa determinada, los ejemplos del ácido y el catalizador ácido que se pueden usar incluyen los siguientes compuestos además de los descritos en los Ejemplos prácticos.

Ácidos inorgánicos: p. ej., ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico.

Ácidos orgánicos: p. ej., ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido

p-toluenosulfónico y ácido 10-canforsulfónico.

Ácidos de Lewis: p. ej., complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro y cloruro de hierro anhidro.

A menos que se especifique algo distinto, las reacciones químicas de cada etapa se llevan a cabo de acuerdo con un método conocido tal como el descrito, por ejemplo, en “The Fifth Series of Experimental Chemistry”, vol. 13–19 (The Chemical Society of Japan ed.); “Shin Jikken Kagaku Koza”, vol. 14–15 (The Chemical Society of Japan ed.); “Seimitsu Yuki Kagaku (Reactions and Syntheses: In the Organic Chemistry Laboratory)”, 2.^a, rev. (L. F. Tietze & Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.); “Organic Name Reactions; The Reaction Mechanism and Essence” (Hideo Togo, KODANSHA LTD.); ORGANIC SYNTHESSES. Volumen colectivo I–VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory: A Collection of Standard Experimental Procedures (Li, Jie Jack, OXFORD UNIVERSITY PRESS); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, vol. 1–14 (Elsevier Japón); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traducido por Kiyoshi Tomioka et ál., Kagaku-Dojin Publishing Company, INC.); o Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, o un método descrito en un Ejemplo práctico en la presente memoria descriptiva.

En etapas respectivas, la protección con un grupo funcional y/o la desprotección se llevan a cabo de acuerdo con un método conocido tal como el descrito en, por ejemplo, “Protective Groups in Organic Synthesis, 4.^a ed.”, Wiley-Interscience, 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); y “Protecting Groups 3.^a ed.” Thieme, 2004 (P. J. Kocienski), o un método descrito en un Ejemplo práctico en la presente memoria descriptiva.

Los ejemplos de grupos protectores para grupos hidroxí en alcohol u otros compuestos y grupos hidroxí fenólicos incluyen grupos protectores éter tales como metoximetil éter, bencil éter, *t*-butildimetilsilil éter y tetrahidropropanil éter; grupos protectores éster carboxilato tales como éster acetato; grupos protectores éster sulfonato tales como éster metanosulfonato y grupos protectores éster carbonato tales como *t*-butil carbonato. Los ejemplos de grupos protectores para grupos carbonilo en aldehído incluyen grupos protectores acetal, tal como dimetilacetal; y grupos protectores acetal cíclico, tal como 1,3-dioxano cíclico. Los ejemplos de grupos protectores para grupos carbonilo en cetona incluyen grupos protectores cetal tal como dimetil cetal; grupos protectores cetal cíclico tal como 1,3-dioxano cíclico; grupos protectores oxima tal como O-metiloxima; y grupos

protectores hidrazona tal como *N,N*-dimetilhidrazona. Los ejemplos de grupos protectores para grupos carboxilo incluyen grupos protectores éster, tal como metil éster; y grupos protectores amida, tal como *N,N*-dimetilamida. Los ejemplos de grupos protectores para tiol incluyen grupos protectores éter, tal como bencil tioéter; y grupos protectores éster, tales como éster de tioacetato, ácido tiocarboxílico y tiocarbamato. Los ejemplos de grupos protectores para grupos amino, y heterociclos aromáticos tales como imidazol, pirrol e indol incluyen grupos protectores carbamato tales como bencil carbamato; grupos protectores amida tal como acetamida; grupos protectores alquilamina tal como *N*-trifenilmetilamina; y grupos protectores sulfonamida tal como metanosulfonamida.

Los grupos protectores pueden eliminarse de acuerdo con un método conocido como el que implica el uso de un ácido, una base, radiación ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, *N*-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (p. ej., yoduro de trimetilsililo y bromuro de trimetilsililo) o un método de reducción.

En situaciones en las que un compuesto se somete a una reducción en una etapa determinada, los ejemplos del agente reductor utilizado incluyen hidruros metálicos, tales como hidruro de aluminio y litio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianotrihidridoborato de sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio; boranos, tales como complejo borano tetrahidrofurano; níquel Raney; cobalto Raney; hidrógeno y ácido fórmico. Cuando se reduce un enlace triple o enlace doble carbono-carbono, se puede usar un método que implique el uso de un catalizador, tal como paladio sobre carbono o catalizador de Lindlar.

En situaciones en las que un compuesto se somete a oxidación en una etapa determinada, los ejemplos del oxidante usado incluyen peróxidos tales como ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno y *t*-butilhidroperóxido; percloratos tal como perclorato de tetrabutilamonio; cloratos tal como clorato de sodio; cloritos tal como clorito de sodio; ácidos peryódicos tal como peryodato de sodio; reactivos de yodo hipervalentes, tal como yodosilbenceno; reactivos que contienen manganeso, tales como dióxido de manganeso, y permanganato de potasio; compuestos de plomo, tal como tetraacetato de plomo; reactivos que contienen cromo, tales como clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC) y reactivo de Jones; compuestos de halógeno, tal como *N*-bromosuccinimida (NBS); oxígeno; ozono; complejo piridina-trióxido de azufre; tetróxido de

osmio; dióxido de selenio; y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ).

En situaciones en las que un compuesto se somete a sustitución aromática nucleofílica (reacción S_NAr) en una etapa determinada, se usan un nucleófilo (p. ej., amina o imidazol) y una base (p. ej., una sal básica o una base orgánica) como reactivos.

En situaciones en las que un compuesto se somete a adición nucleofílica mediante el uso de carbaniones, adición 1,4 nucleofílica (adición de Michael) mediante el uso de carbaniones o sustitución nucleofílica mediante el uso de carbaniones en una etapa determinada, los ejemplos de la base usada para generar carbaniones incluyen compuestos de litio orgánicos, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas y bases orgánicas.

En situaciones en las que un compuesto se somete a aminación reductora en una etapa determinada, los ejemplos de agente reductor usado incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianotrihidridoborato de sodio, complejo borano-2-metilpiridina, hidrógeno y ácido fórmico. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, los ejemplos del compuesto carbonilo o su equivalente usado incluyen soluciones de formaldehído y paraformaldehído, así como equivalentes de aldehído tal como (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano, aldehídos tal como acetaldehído y cetonas tal como ciclohexanona. Cuando el sustrato es un compuesto de carbonilo, los ejemplos de la amina usada incluyen amoníaco, aminas primarias, tal como metilamina y aminas secundarias, tal como dimetilamina.

En situaciones en las que un compuesto se somete a esterificación, amidación o ureación en una etapa determinada, los ejemplos del reactivo usado incluyen haluros de acilo tales como cloruros ácidos y bromuros ácidos y ácidos carboxílicos activados tales como anhídridos ácidos, ésteres activados y ésteres sulfato. Los ejemplos de agente de activación para ácidos carboxílicos incluyen agentes de condensación de carbodiimida, tal como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD); agentes de condensación de triazina, tal como n-hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM); agentes de condensación de carbonato, tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI); difenilfosforil azida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformiatos de alquilo inferior, tal como cloroformiato de etilo; hexafluorofosforato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); anhídrido de ácido

propilfosfónico (T3P); ácido sulfúrico; y combinaciones de estos. Cuando se utiliza un agente de condensación de carbodiimida, se puede agregar además a la reacción un aditivo, tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu) o dimetilaminopiridina (DMAP).

En situaciones en las que un compuesto se somete a acoplamiento (p. ej., el acoplamiento de Suzuki-Miyaura, el acoplamiento de Still, el acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwing, el acoplamiento de Negishi o la reacción de Heck) en una etapa determinada, los ejemplos del catalizador metálico usado incluyen compuestos de paladio tales como acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II); compuestos de níquel tal como tetrakis(trifenilfosfina)níquel(0); compuestos de rodio tal como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(III); compuestos de cobalto; compuestos de cobre tales como óxido de cobre y yoduro de cobre(I); y compuestos de platino. También puede agregarse una base a la reacción y los ejemplos de dicha base incluyen bases inorgánicas y sales básicas.

En situaciones en las que un anillo aromático se halogena en una etapa determinada, los ejemplos del agente de halogenación usado incluyen *N*-yodosuccinimida, *N*-bromosuccinimida (NBS), *N*-clorosuccinimida (NCS), bromo y cloruro de sulfurilo. Además, las reacciones pueden acelerarse mediante la aplicación de calor o luz o mediante el agregado de un iniciador de radicales tal como peróxido de benzoilo o azobisisobutironitrilo a las reacciones.

En situaciones en las que un compuesto se somete a hidrólisis en una etapa determinada, se usa un ácido o base como reactivo. Para una hidrólisis ácida de éster de *t*-butilo, se puede agregar ácido fórmico o trietilsilano para la captura reductora de cationes de *t*-butilo producidos como subproductos.

En situaciones en las que un compuesto se somete a deshidratación en una etapa determinada, los ejemplos del agente de deshidratación usado incluyen ácido sulfúrico, pentaóxido de difósforo, oxiclорuro de fósforo, *N,N'*-díciclohexilcarbodiimida, alúmina y ácido polifosfórico.

Los ejemplos de grupos salientes usados en etapas respectivas incluyen un grupo hidroxilo, átomos de halógeno (p. ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo), grupos alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi), grupos ariloxi C_{6-14} (p. ej., fenoxi), grupos aciloxi que se pueden sustituir (p. ej., acetiloxi y benzoiloxi), grupos alcoxisulfonilo C_{1-6} que se pueden sustituir (p. ej., metoxisulfonilo), grupos alquilsulfonilo C_{1-6} que se pueden halogenar (p. ej., metanosulfonilo, etanosulfonilo, triclorometanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo (triflato)), y grupos arilsulfonilo C_{6-14} que se pueden sustituir [p. ej., arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo y hexilo), alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi) y nitro; ejemplos específicos incluyen bencenosulfonilo, *m*-nitrobencenosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y naftilsulfonilo].

Los métodos usados para producir compuestos representados por la fórmula general (I) se describen a continuación. Los productos finales de los compuestos representados por la fórmula general (I) pueden prepararse como un compuesto único o compuestos mixtos.

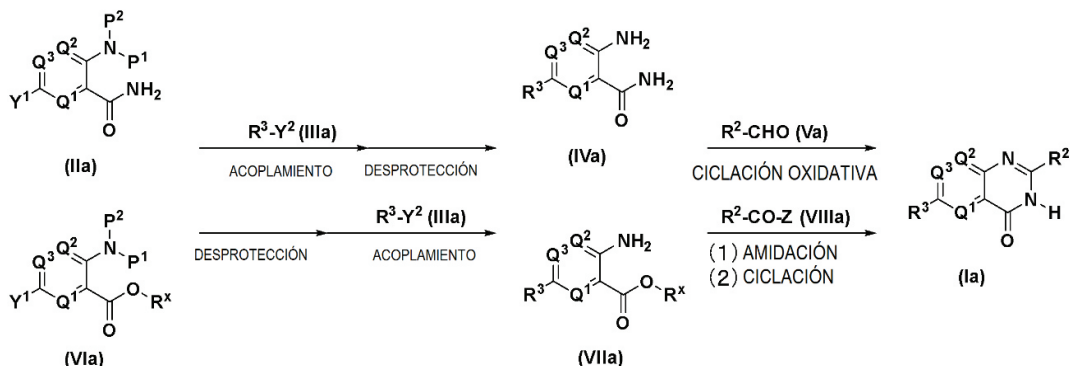
Los símbolos usados en los siguientes esquemas de reacción representan los mismos grupos que aquellos en los compuestos mencionados anteriormente, a menos que se especifique algo distinto. Los compuestos de partida están disponibles fácilmente entre productos comerciales o pueden producirse mediante el uso de un método conocido o una versión modificada de este cuando no se mencione un método de producción específico.

Dependiendo de los tipos de sustituyentes de un compuesto de partida, un compuesto producido de acuerdo con uno de los siguientes métodos de producción puede usarse como un material de partida para producir un compuesto de partida con diferentes sustituyentes mediante la aplicación de medios conocidos.

[Método de producción 1]

Los compuestos representados por la fórmula general (Ia), correspondientes a la fórmula general (I) en los que W^3 es $C-R^2$, W^1 es $C-R^3$, W^2 es $C-R^c$ y R^1 es un átomo de hidrógeno, pueden producirse a partir de un compuesto representado por la fórmula general (IIa) o un compuesto representado por la fórmula general (VIa) de acuerdo con el siguiente esquema de producción o una modificación de este.

[Fórmula química 2]



En las fórmulas, Y^1 , Y^2 y Z representan cada una un grupo saliente. Y^1 y Y^2 representan cada una, como un grupo saliente, un grupo ácido bórico, un grupo éster de borato, un grupo nitrilo, un grupo carbamato que puede sustituirse, un grupo carbonato que puede sustituirse, un grupo aminosulfonilo que puede sustituirse, un grupo alquilcarbonilo C_{1-6} que puede sustituirse, un grupo arilcarbonilo C_{6-14} que puede sustituirse o un grupo éster arilfosforato C_{6-14} que puede sustituirse;

P^1 y P^2 representan cada uno un grupo protector;

R^x representa hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 que puede sustituirse;

Q^3 se selecciona de $C-R^c$ y N ; y otros símbolos representan los mismos grupos que aquellos en los compuestos mencionados anteriormente.

Los compuestos representados por la fórmula general (Ia) pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (IVa) y un compuesto representado por la fórmula general (Va) u otro compuesto representado por la fórmula general (Va) que contiene un equivalente de aldehído (p. ej., dimetoxiacetal o dietoxiacetal) como un grupo funcional en lugar de aldehído, en presencia de un oxidante (p. ej., yodo, oxígeno, dióxido de manganeso, permanganato de potasio, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido, *N*-bromosuccinimida, *N*-yodosuccinimida, 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona, bisulfito de sodio, cloruro de cobre(II), cloruro de hierro(III), paladio). La ciclación oxidativa puede llevarse a cabo en presencia de un ácido (p. ej., ácido *p*-toluenosulfónico).

Los compuestos representados por la fórmula general (Va) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (Ia) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (IVa) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIa) y la posterior ciclación mediante el uso de una base (p. ej., hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, metóxido de sodio o etóxido de sodio).

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIIa) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (IVa) pueden sintetizarse mediante una reacción de acoplamiento conocida de un compuesto representado por la fórmula general (IIa) y un compuesto representado por la fórmula general (IIIa) y la posterior desprotección. La reacción de acoplamiento puede ser, por ejemplo, el acoplamiento de Suzuki, el acoplamiento de Stille, el acoplamiento de Buchwald-Hartwig, el acoplamiento de Negishi o la reacción de Heck. Los reactivos tales como un catalizador metálico, un ligando de fosfina y una base pueden usarse de acuerdo con un método conocido (p. ej., un método descrito en *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, G. Evano, N. Blanchard, Eds., John Wiley & Sons, Inc. (2014); en *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich, Eds., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2014); en *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Developments*, A. Molnar, Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2013); en *The Chemistry of Anilines*, Z. Rappoport, Ed., John Wiley & Sons, Ltd (2007); en *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2.^a Ed., A. de Meijere, F. Diederich, Eds., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2004); en *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, E. Negishi, A. de Meijere, Eds., John Wiley & Sons, Inc. (2002); en *Modern Amination Methods*, A. Ricci, Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH (2000); en *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich, P. J. Stang, Eds., Wiley-VCH Verlag GmbH (1998) con o sin una modificación adecuada).

Los compuestos representados por la fórmula general (IVa) también pueden sintetizarse mediante la eliminación del grupo protector de un compuesto representado por la fórmula general (IIa) y el posterior acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula general (IIIa).

Los compuestos representados por la fórmula general (IIa) y aquellos representados

por la fórmula general (IIIa) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (Ia) también pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (VIIa) y un compuesto representado por la fórmula general (Va) u otro compuesto representado por la fórmula general (Va) que contiene un equivalente de aldehído (p. ej., dimetoxiacetal o dietoxiacetal) como un grupo funcional en lugar de aldehído, en presencia de un oxidante así como también amoníaco o un equivalente de amoníaco (p. ej., acetato de amonio o cloruro de amonio).

Los compuestos representados por la fórmula general (Ia) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (VIIa) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIa) y la posterior ciclación mediante el uso de una base en presencia de amoníaco o un equivalente de amoníaco (p. ej., acetato de amonio o cloruro de amonio).

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIa) pueden sintetizarse mediante el acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula general (VIa) y un compuesto representado por la fórmula general (IIIa) y la posterior desprotección.

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIa) también pueden sintetizarse mediante la eliminación del grupo protector de un compuesto representado por la fórmula general (VIa) y el posterior acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula general (IIIa).

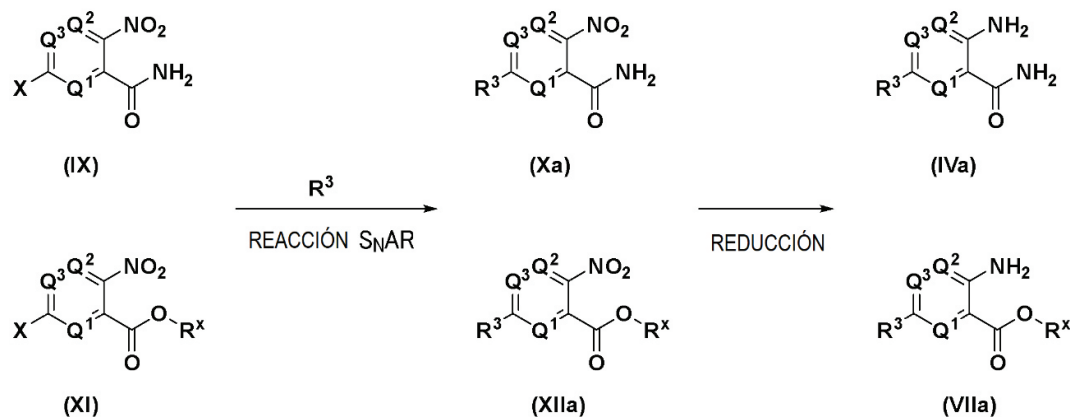
Un compuesto representado por la fórmula general (Ia) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (Ia).

Un compuesto representado por la fórmula general (IVa) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (IVa) mediante una reacción de conversión conocida.

Un compuesto representado por la fórmula general (VIIa) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (VIIa) mediante una reacción de conversión conocida.

Los compuestos representados por la fórmula general (IVa) y aquellos representado por la fórmula general (VIIa) también pueden producirse a partir de un compuesto representado por la fórmula general (IX) o (XI) de acuerdo con el siguiente esquema de producción o una modificación de este.

[Fórmula química 3]



(En las fórmulas, X es un grupo saliente, y todos los símbolos representan los mismos grupos que los mencionados anteriormente).

Los compuestos representados por la fórmula general (IVa) también pueden producirse mediante la reducción (p. ej., hidrogenación mediante el uso de un catalizador metálico) de un compuesto representado por la fórmula general (Xa).

Los compuestos representados por la fórmula general (Xa) pueden producirse mediante una reacción S_NAr entre un compuesto representado por la fórmula general (IX) y R^3 con un grupo funcional nucleofílico.

Los compuestos representados por la fórmula general (IX) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIa) también pueden producirse mediante la reducción (p. ej., hidrogenación mediante el uso de un catalizador metálico) de un compuesto representado por la fórmula general (XIIa).

Los compuestos representados por la fórmula general (XIIa) pueden producirse mediante una reacción S_NAr entre un compuesto representado por la fórmula general (XI) y

R^3 con un grupo funcional nucleofílico.

Los compuestos representados por la fórmula general (XI) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Un compuesto representado por la fórmula general (Xa) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (Xa) mediante una reacción de conversión conocida.

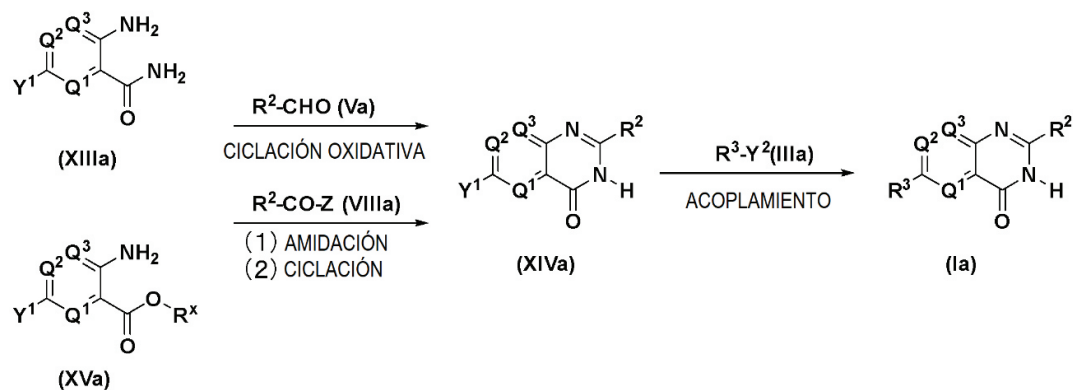
Un compuesto representado por la fórmula general (XIa) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (XIa) mediante una reacción de conversión conocida.

Un compuesto representado por la fórmula general (Xa) también puede producirse a partir de un compuesto representado por la fórmula general (XIa) mediante una reacción de conversión conocida.

[Método de producción 2]

Los compuestos representados por la fórmula general (Ia), correspondientes a la fórmula general (I) en los que W^3 es $C-R^2$, W^1 es $C-R^3$, W^2 es $C-R^c$ y R^1 es un átomo de hidrógeno, también pueden producirse a partir de un compuesto representado por la fórmula general (XIIIa) o un compuesto representado por la fórmula general (XVa) de acuerdo con el siguiente esquema de producción o una modificación de este.

[Fórmula química 4]



(Los símbolos en las fórmulas representan los mismos grupos que los mencionados anteriormente).

Los compuestos representados por la fórmula general (Ia) también pueden producirse mediante el acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula general (XIVa) y un compuesto representado por la fórmula general (IIIa).

Los compuestos representados por la fórmula general (IIIa) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVa) pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (XIIIa) y un compuesto representado por la fórmula general (Va) en presencia de un oxidante. La ciclación oxidativa puede llevarse a cabo en presencia de un ácido (p. ej., ácido *p*-toluenosulfónico).

Los compuestos representados por la fórmula general (XIIIa) y los compuestos representados por la fórmula general (Va) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVa) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (XIIIa) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIa) y la posterior ciclación mediante el uso de una base.

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIIa) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVa) también pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (XVa) y un compuesto representado por la fórmula general (Va) u otro compuesto representado por la fórmula general (Va) que contiene un equivalente de aldehído (p. ej., dimetoxiacetal o dietoxiacetal) como un grupo funcional en lugar de aldehído, en presencia de un oxidante así como también amoníaco o un equivalente de amoníaco (p. ej., acetato de amonio o cloruro de amonio).

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVa) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general

(XVa) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIa) y la posterior ciclación mediante el uso de una base en presencia de un equivalente de amoníaco (p. ej., acetato de amonio o cloruro de amonio).

Los compuestos representados por la fórmula general (XVa) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

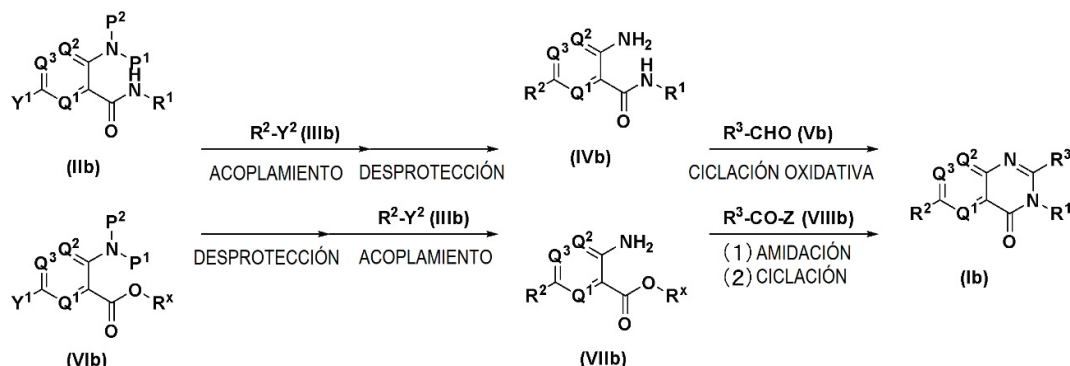
Un compuesto representado por la fórmula general (XIVa) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (XIVa) mediante una reacción de conversión conocida.

Un compuesto representado por la fórmula general (Ia) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (Ia) mediante una reacción de conversión conocida.

[Método de producción 3]

Los compuestos representados por la fórmula general (Ib), correspondientes a la fórmula general (I) en los que W^3 es $C-R^3$, W^1 es $C-R^2$, W^2 es $C-R^c$ y R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-8} o un grupo alcoxi C_{1-8} ; pueden producirse a partir de un compuesto representado por la fórmula general (IIb) o un compuesto representado por la fórmula general (VIb) de acuerdo con el siguiente esquema de producción o una modificación de este.

[Fórmula química 5]



(Los símbolos en las fórmulas representan los mismos grupos que los mencionados anteriormente).

Los compuestos representados por la fórmula general (Ib) pueden producirse por

ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (IVb) y un compuesto representado por la fórmula general (Vb) u otro compuesto representado por la fórmula general (Vb) que contiene un equivalente de aldehído (p. ej., dimetoxiacetal o dietoxiacetal) como un grupo funcional en lugar de aldehído, en presencia de un oxidante. La ciclación oxidativa puede llevarse a cabo en presencia de un ácido (p. ej., ácido *p*-toluenosulfónico).

Los compuestos representados por la fórmula general (Vb) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (Ib) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (IVb) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIb) y la posterior ciclación mediante el uso de una base.

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIIb) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (IVb) pueden sintetizarse mediante el acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula general (IIb) y un compuesto representado por la fórmula general (IIIb) y la posterior desprotección.

Los compuestos representados por la fórmula general (IVb) también pueden sintetizarse mediante la eliminación del grupo protector de un compuesto representado por la fórmula general (IIb) y el posterior acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula general (IXIIb).

Los compuestos representados por la fórmula general (IIb) y aquellos representados por la fórmula general (IIIb) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (Ib) también pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (VIIb) y un compuesto representado por la fórmula general (Vb) u otro compuesto representado por la fórmula general (Vb) que contiene un equivalente de aldehído (p. ej., dimetoxiacetal o dietoxiacetal) como un grupo funcional en lugar de aldehído, en

presencia de un oxidante y R^1-NH_2 .

Los compuestos representados por la fórmula general (Ib) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (VIIb) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIb) y la posterior ciclación mediante el uso de una base en presencia de R^1-NH_2 .

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIb) pueden sintetizarse mediante el acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula general (VIb) y un compuesto representado por la fórmula general (IIIb) y la posterior desprotección.

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIb) también pueden sintetizarse mediante la eliminación del grupo protector de un compuesto representado por la fórmula general (VIb) y el posterior acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula general (IIIb).

Los compuestos representados por la fórmula general (VIb) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Un compuesto representado por la fórmula general (Ib) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (Ib) mediante una reacción de conversión conocida.

Un compuesto representado por la fórmula general (IVb) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (IVb) mediante una reacción de conversión conocida.

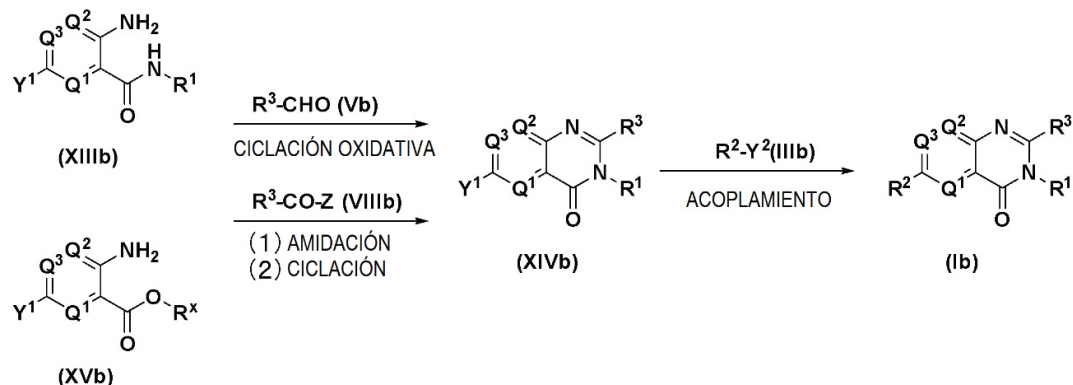
Un compuesto representado por la fórmula general (VIIb) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (VIIb) mediante una reacción de conversión conocida.

[Método de producción 4]

Los compuestos representados por la fórmula general (Ib), correspondientes a la fórmula general (I) en los que W^3 es $C-R^3$, W^1 es $C-R^2$, W^2 es $C-R^c$ y R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-8} o un grupo alcoxi C_{1-8} ; también pueden producirse a partir de

un compuesto representado por la fórmula general (XIIIb) o un compuesto representado por la fórmula general (XVb) de acuerdo con el siguiente esquema de producción o una modificación de este.

[Fórmula química 6]



(Los símbolos en las fórmulas representan los mismos grupos que los mencionados anteriormente).

Los compuestos representados por la fórmula general (Ib) también pueden producirse mediante el acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula general (XIVb) y un compuesto representado por la fórmula general (IIIb).

Los compuestos representados por la fórmula general (IIIb) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVb) pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (XIIIb) y un compuesto representado por la fórmula general (Vb) en presencia de un oxidante. La ciclación oxidativa puede llevarse a cabo en presencia de un ácido (p. ej., ácido *p*-toluenosulfónico).

Los compuestos representados por la fórmula general (XIIIb) y los compuestos representados por la fórmula general (Vb) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVb) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (XIIIb) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIb) y la posterior ciclación

mediante el uso de una base.

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIIb) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVb) también pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (XVb) y un compuesto representado por la fórmula general (Vb) u otro compuesto representado por la fórmula general (Vb) que contiene un equivalente de aldehído (p. ej., dimetoxiacetal o dietoxiacetal) como un grupo funcional en lugar de aldehído, en presencia de un oxidante y R^1-NH_2 .

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVb) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (XVb) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIb) y la posterior ciclación mediante el uso de una base en presencia de R^1-NH_2 .

Los compuestos representados por la fórmula general (XVb) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

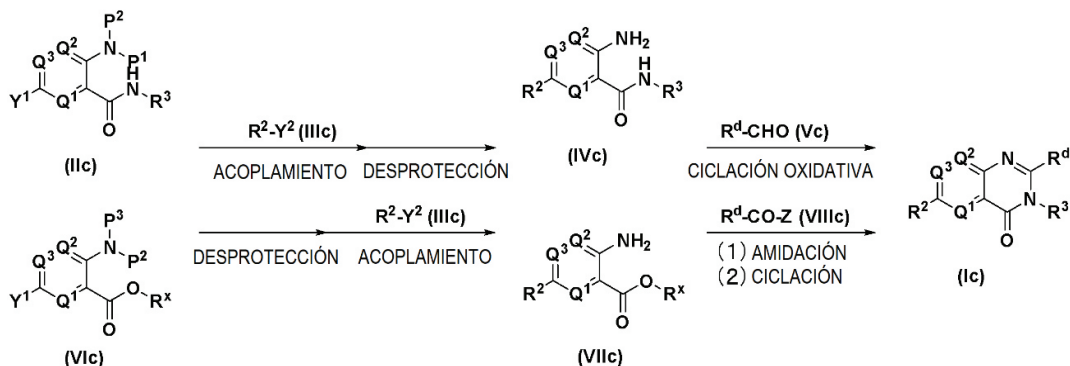
Un compuesto representado por la fórmula general (XIVb) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (XIVb) mediante una reacción de conversión conocida.

Un compuesto representado por la fórmula general (Ib) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (Ib) mediante una reacción de conversión conocida.

[Método de producción 5]

Los compuestos representados por la fórmula general (Ic), correspondientes a la fórmula general (I) en los que W^1 es $C-R^2$ y W^2 y W^3 son $C-R^c$ y R^1 es R^3 , pueden producirse a partir de un compuesto representado por la fórmula general (IIc) o un compuesto representado por la fórmula general (VIc) de acuerdo con el siguiente esquema de producción o una modificación de este.

[Fórmula química 7]



(Los símbolos en las fórmulas representan los mismos grupos que los mencionados anteriormente).

Los compuestos representados por la fórmula general (Ic) pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (IVc) y un compuesto representado por la fórmula general (Vc) u otro compuesto representado por la fórmula general (Vc) que contiene un equivalente de aldehído (p. ej., dimetoxiacetal o dietoxiacetal) como un grupo funcional en lugar de aldehído, en presencia de un oxidante. La ciclación oxidativa puede llevarse a cabo en presencia de un ácido (p. ej., ácido *p*-toluenosulfónico).

Los compuestos representados por la fórmula general (Vc) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (Ic) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (IVc) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIc) y la posterior ciclación mediante el uso de una base.

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIIc) pueden producirse fácilmente mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (IVc) pueden sintetizarse mediante el acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula general (IIc) y un compuesto representado por la fórmula general (IIIc) y la posterior desprotección.

Los compuestos representados por la fórmula general (IVc) también pueden

sintetizarse mediante la eliminación del grupo protector de un compuesto representado por la fórmula general (IIc) y el posterior acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula general (IIIc).

Los compuestos representados por la fórmula general (IIc) y aquellos representados por la fórmula general (IIIc) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (Ic) también pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (VIIc) y un compuesto representado por la fórmula general (Vc) u otro compuesto representado por la fórmula general (Vc) que contiene un equivalente de aldehído (p. ej., dimetoxiacetal o dietoxiacetal) como un grupo funcional en lugar de aldehído, en presencia de un oxidante y R^3-NH_2 .

Los compuestos representados por la fórmula general (Ic) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (VIIc) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIc) y la posterior ciclación mediante el uso de una base en presencia de R^3-NH_2 .

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIc) pueden sintetizarse mediante el acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula general (VIc) y un compuesto representado por la fórmula general (IIIc) y la posterior desprotección.

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIc) también pueden sintetizarse mediante la eliminación del grupo protector de un compuesto representado por la fórmula general (VIc) y el posterior acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula general (IIIc).

Los compuestos representados por la fórmula general (VIc) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

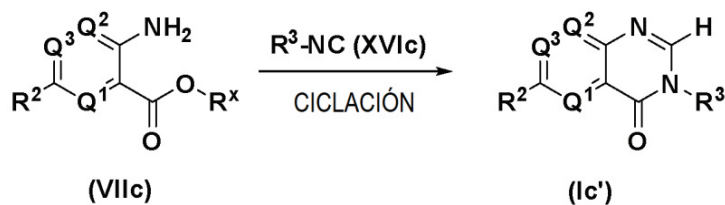
Un compuesto representado por la fórmula general (Ic) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (Ic) mediante una reacción de conversión conocida.

Un compuesto representado por la fórmula general (IVc) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (IVc) mediante una reacción de conversión conocida.

Un compuesto representado por la fórmula general (VIc) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (VIc) mediante una reacción de conversión conocida.

Los compuestos representados por la fórmula general (Ic') en los que W^1 es $C-R^2$, W^2 es $C-R^c$, W^3 es un átomo de hidrógeno y R^1 es R^3 , también pueden producirse a partir de un compuesto representado por la fórmula general (VIIc) de acuerdo con el siguiente esquema o una modificación de este.

[Fórmula química 8]



(Los símbolos en las fórmulas representan los mismos grupos que los mencionados anteriormente).

Los compuestos representados por la fórmula general (Ic') también pueden producirse por ciclación mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (VIIc) y un compuesto representado por la fórmula general (XVIc). La ciclación puede llevarse a cabo en presencia de un ácido o una base.

Los compuestos representados por la fórmula general (XVIc) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

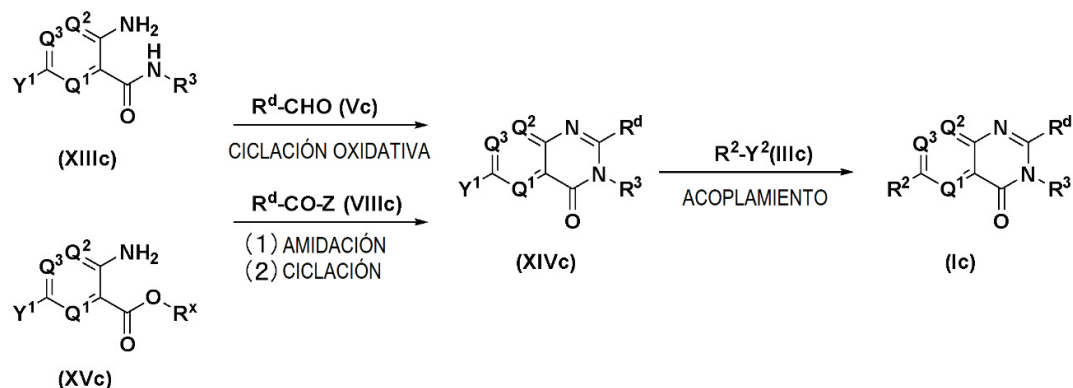
Un compuesto representado por la fórmula general (Ic') también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (Ic') mediante una reacción de conversión conocida.

[Método de producción 6]

Los compuestos representados por la fórmula general (Ic), correspondientes a la

fórmula general (I) en los que W^1 es $C-R^2$, W^2 y W^3 son $C-R^c$, y R^1 es R^3 , también pueden producirse a partir de un compuesto representado por la fórmula general (XIIIc) o un compuesto representado por la fórmula general (XV) de acuerdo con el siguiente esquema de producción o una modificación de este.

[Fórmula química 9]



(Los símbolos en las fórmulas representan los mismos grupos que los mencionados anteriormente).

Los compuestos representados por la fórmula general (Ic) también pueden producirse mediante el acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula general (XIVc) y un compuesto representado por la fórmula general (IIc).

Los compuestos representados por la fórmula general (IIc) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVc) pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (XIIIc) y un compuesto representado por la fórmula general (Vc) u otro compuesto representado por la fórmula general (Vc) que contiene un equivalente de aldehído (p. ej., dimetoxiacetal o dietoxiacetal) como un grupo funcional en lugar de aldehído, en presencia de un oxidante. La ciclación oxidativa puede llevarse a cabo en presencia de un ácido (p. ej., ácido *p*-toluenosulfónico).

Los compuestos representados por la fórmula general (XIIIc) y los compuestos representados por la fórmula general (Vc) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVc) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (XIIIc) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIc) y la posterior ciclación mediante el uso de una base.

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIIc) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVc) también pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (XVc) y un compuesto representado por la fórmula general (Vc) u otro compuesto representado por la fórmula general (Vc) que contiene un equivalente de aldehído (p. ej., dimetoxiacetal o dietoxiacetal) como un grupo funcional en lugar de aldehído, en presencia de un oxidante y R^3-NH_2 .

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVc) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (XVc) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIc) y la posterior ciclación mediante el uso de una base en presencia de R^3-NH_2 .

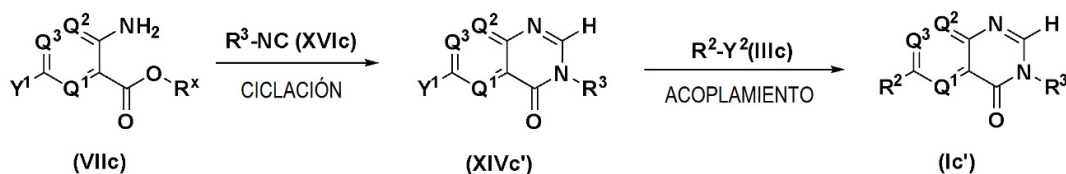
Los compuestos representados por la fórmula general (XVc) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Un compuesto representado por la fórmula general (XIVc) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (XIVc) mediante una reacción de conversión conocida.

Un compuesto representado por la fórmula general (Ic) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (Ic) mediante una reacción de conversión conocida.

Los compuestos representados por la fórmula general (Ic') en los que W1 es C-R2, W2 es C-Rc, W3 es un átomo de hidrógeno y R1 es R3, también pueden producirse a partir de un compuesto representado por la fórmula general (VIIc) de acuerdo con el siguiente esquema de producción o una modificación de este.

[Fórmula química 10]



(Los símbolos en las fórmulas representan los mismos grupos que los mencionados anteriormente).

Los compuestos representados por la fórmula general (Ic') también pueden producirse mediante el acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula general (XIVc') y un compuesto representado por la fórmula general (IIIc).

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVc') también pueden producirse por ciclación mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (VIIc) y un compuesto representado por la fórmula general (XVIc). La ciclación puede llevarse a cabo en presencia de un ácido o una base.

Los compuestos representados por la fórmula general (XVIc) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

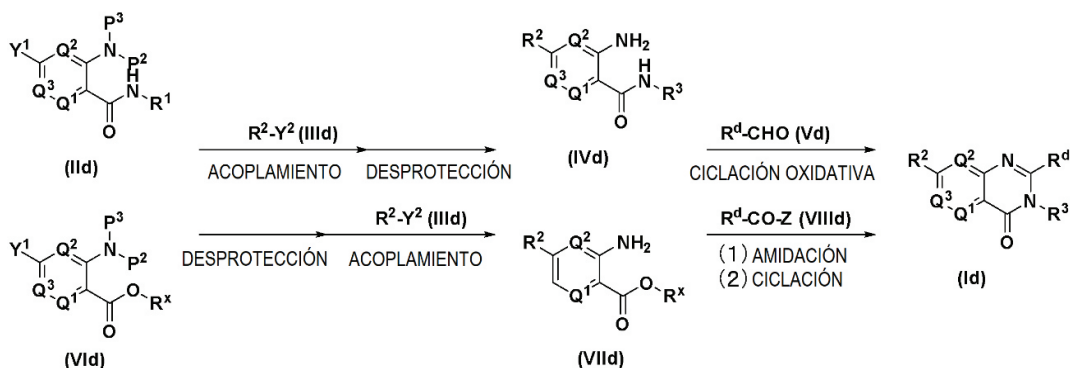
Un compuesto representado por la fórmula general (Ic') también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (Ic') mediante una reacción de conversión conocida.

Un compuesto representado por la fórmula general (XIVc') también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (XIVc') mediante una reacción de conversión conocida.

[Método de producción 7]

Los compuestos representados por la fórmula general (Id), correspondientes a la fórmula general (I) en los que W² es C-R², W¹ y W³ son C-R^c, y R¹ es R³, también pueden producirse a partir de un compuesto representado por la fórmula general (IIId) o un compuesto representado por la fórmula general (VIId) de acuerdo con el siguiente esquema de producción o una modificación de este.

[Fórmula química 11]



(Los símbolos en las fórmulas representan los mismos grupos que los mencionados anteriormente).

Los compuestos representados por la fórmula general (Id) pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (IVd) y un compuesto representado por la fórmula general (Vd) u otro compuesto representado por la fórmula general (Vd) que contiene un equivalente de aldehído (p. ej., dimetoxiacetal o dietoxiacetal) como un grupo funcional en lugar de aldehído, en presencia de un oxidante. La ciclación oxidativa puede llevarse a cabo en presencia de un ácido (p. ej., ácido *p*-toluenosulfónico).

Los compuestos representados por la fórmula general (Vd) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (Id) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (IVd) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIId) y la posterior ciclación mediante el uso de una base.

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIId) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (IVd) pueden sintetizarse mediante el acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula general (IIId) y un compuesto representado por la fórmula general (IIIId) y la posterior desprotección.

Los compuestos representados por la fórmula general (IVd) también pueden

sintetizarse mediante la eliminación del grupo protector de un compuesto representado por la fórmula general (IIId) y el posterior acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula general (IIIId).

Los compuestos representados por la fórmula general (IIId) y aquellos representados por la fórmula general (IIIId) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (Id) también pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (VIIId) y un compuesto representado por la fórmula general (Vd) u otro compuesto representado por la fórmula general (Vd) que contiene un equivalente de aldehído (p. ej., dimetoxiacetal o dietoxiacetal) como un grupo funcional en lugar de aldehído, en presencia de un oxidante y R^3-NH_2 .

Los compuestos representados por la fórmula general (Id) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (VIIId) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIId) y la posterior ciclación mediante el uso de una de las bases mencionadas anteriormente en presencia de R^3-NH_2 .

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIId) pueden sintetizarse mediante el acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula general (VIId) y un compuesto representado por la fórmula general (IIIId) y la posterior desprotección.

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIId) también pueden sintetizarse mediante la eliminación del grupo protector de un compuesto representado por la fórmula general (VIId) y el posterior acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula general (IIIId).

Los compuestos representados por la fórmula general (VIId) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

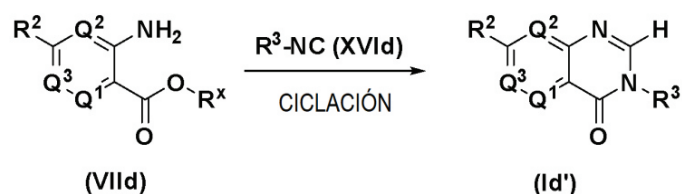
Un compuesto representado por la fórmula general (Id) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (Id) mediante una reacción de conversión conocida.

Un compuesto representado por la fórmula general (IVd) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (IVd) mediante una reacción de conversión conocida.

Un compuesto representado por la fórmula general (VIId) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (VIId) mediante una reacción de conversión conocida.

Los compuestos representados por la fórmula general (Id') en los que W^2 es $C-R^2$, W^1 es $C-R^c$, W^3 es un átomo de hidrógeno y R^1 es R^3 , también pueden producirse a partir de un compuesto representado por la fórmula general (VIId) de acuerdo con el siguiente esquema de producción o una modificación de este.

[Fórmula química 12]



(Los símbolos en las fórmulas representan los mismos grupos que los mencionados anteriormente).

Los compuestos representados por la fórmula general (Id') también pueden producirse por ciclación mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (VIId) y un compuesto representado por la fórmula general (XVIId). La ciclación puede llevarse a cabo en presencia de un ácido o una base.

Los compuestos representados por la fórmula general (XVIId) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

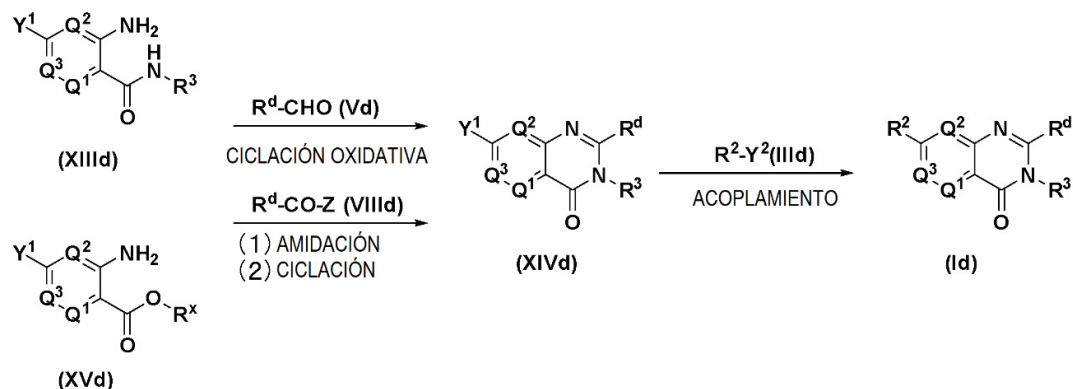
Un compuesto representado por la fórmula general (Id') también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (Id') mediante una reacción de conversión conocida.

[Método de producción 8]

Los compuestos representados por la fórmula general (Id), correspondientes a la fórmula general (I) en los que W^2 es $C-R^2$, W^1 y W^3 son $C-R^c$, y R^1 es R^3 , pueden producirse a

partir de un compuesto representado por la fórmula general (XIIId) o un compuesto representado por la fórmula general (XVd) de acuerdo con el siguiente esquema de producción o una modificación de este.

[Fórmula química 13]



(Los símbolos en las fórmulas representan los mismos grupos que los mencionados anteriormente).

Los compuestos representados por la fórmula general (Id) también pueden producirse mediante el acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula general (XIVd) y un compuesto representado por la fórmula general (IIId).

Los compuestos representados por la fórmula general (IIId) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVd) pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (XIIId) y un compuesto representado por la fórmula general (Vd) en presencia de un oxidante. La ciclación oxidativa puede llevarse a cabo en presencia de un ácido (p. ej., ácido *p*-toluenosulfónico).

Los compuestos representados por la fórmula general (XIIId) los compuestos representados por la fórmula general (Vd) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVd) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (XIIId) con un compuesto representado por la fórmula general (VIId) y la posterior ciclación

mediante el uso de una base.

Los compuestos representados por la fórmula general (VIIIId) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVd) pueden producirse por ciclación oxidativa mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (XVd) y un compuesto representado por la fórmula general (Vd) u otro compuesto representado por la fórmula general (Vd) que contiene un equivalente de aldehído (p. ej., dimetoxiacetal o dietoxiacetal) como un grupo funcional en lugar de aldehído, en presencia de un oxidante y R^3-NH_2 .

Los compuestos representados por la fórmula general (XIVd) también pueden producirse mediante la amidación de un compuesto representado por la fórmula general (XVd) con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIId) y la posterior ciclación mediante el uso de una base en presencia de R^3-NH_2 .

Los compuestos representados por la fórmula general (XVd) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Un compuesto representado por la fórmula general (XIVd) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (XIVd) mediante una reacción de conversión conocida.

Un compuesto representado por la fórmula general (Id) también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (Id) mediante una reacción de conversión conocida.

Los compuestos representados por la fórmula general (Id') en los que W^2 es $C-R^2$, W^1 es $C-R^c$, W^3 es un átomo de hidrógeno y R^1 es R^3 , también pueden producirse a partir de un compuesto representado por la fórmula general (VIId) de acuerdo con el siguiente esquema de producción o una modificación de este.

[Fórmula química 14]

Los compuestos representados por la fórmula general (Id') también pueden producirse mediante el acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula general (XIVd') y un compuesto representado por la fórmula general (IIId).

Los compuestos representados por la fórmula general (XVI d) pueden producirse mediante el uso de un método conocido.

Un compuesto representado por la fórmula general (Id') también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (Id') mediante una reacción de conversión conocida.

Un compuesto representado por la fórmula general (XIVd') también puede producirse a partir de otro compuesto representado por la fórmula general (XIVd') mediante una reacción de conversión conocida.

Los compuestos mencionados anteriormente o sus sales pueden potenciar la expresión del ARNm de SMN normal que contiene la secuencia de nucleótidos correspondiente al exón 7, o la proteína SMN normal que contiene la secuencia de aminoácidos correspondiente al exón 7, de un gen *SMN* mutado con timina en la posición de nucleótido 6 en el exón 7. Por lo tanto, los compuestos o sus sales son útiles como potenciadores de expresión que potencian la expresión del ARNm de SMN que contiene la secuencia de nucleótidos correspondiente al exón 7 o la proteína SMN que contiene la secuencia de aminoácidos correspondiente al exón 7.

Al potenciar la expresión del ARNm de SMN que contiene la secuencia de nucleótidos correspondiente al exón 7 o de la proteína SMN que contiene la secuencia de aminoácidos correspondiente al exón 7, se puede proporcionar tratamiento profiláctico o terapéutico de SMA a pacientes con SMA que tienen un gen *SMN* mutado con timina en la posición de nucleótido 6 en el exón 7 y por lo tanto tienen una función menor o nula de la proteína SMN normal. Por lo tanto, los compuestos o sus sales son útiles como medicamentos, particularmente, agentes profilácticos o terapéuticos para SMA.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión “ARNm de SMN normal” hace referencia al transcrito del gen SMN normal que contiene la secuencia de nucleótido correspondiente al exón 7 y tiene la función de suprimir los síntomas de SMA al aumentar la cantidad de su producto de traducción. Tal como se utiliza en la presente, la expresión “proteína SMN normal” hace referencia al producto de expresión del gen SMN normal que contiene una secuencia de aminoácidos correspondiente al exón 7 y tiene la función de suprimir los síntomas de SMA al aumentar su cantidad.

“Prevención de SMA” hace referencia a la inhibición del desarrollo de SMA, mejora de los síntomas de SMA o retraso del desarrollo de SMA mediante la administración de un agente a un individuo que tiene un gen *SMN* mutado con timina en la posición de nucleótido 6 en el exón 7 y tiene probabilidad de desarrollar SMA como resultado de la reducción o pérdida de función de la proteína SMN normal.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión “gen *SMN* normal” hace referencia a un gen con citosina en la posición de nucleótido 6 en el exón 7, que en su mayoría (p. ej., 80 % o más, preferiblemente 95 % o más) expresa un ARNm de SMN que contiene la secuencia de nucleótidos correspondiente al exón 7. La expresión “gen *SMN* mutado” hace referencia a un gen con timina en la posición de nucleótido 6 en el exón 7, que expresa en su mayoría (p. ej., 80 % o más, preferiblemente 95 % o más) un ARNm de SMN que no contiene una secuencia de nucleótidos correspondiente al exón 7. Típicamente, el gen *SMN* normal es el gen *SMN1* (ID de gen: 6606), con citosina en la posición de nucleótido 6 en el exón 7, mientras que el gen *SMN* mutado es el gen *SMN2* (ID de gen: 6607), con timina en la posición de nucleótido 6 en el exón 7. Por consiguiente, en la presente memoria descriptiva, el gen *SMN* puede ser el gen *SMN1* o el gen *SMN2*. En la naturaleza, sin embargo, los nucleótidos en la posición 6 en el exón 7 en la mayoría de los individuos humanos son

citosa y timina en los genes *SMN1* y *SMN2*, respectivamente, y, por lo tanto, los genes *SMN1* de origen natural en muchos casos son genes *SMN* normales, mientras que los genes *SMN2* de origen natural en muchos casos son genes *SMN* mutados; sin embargo, un gen *SMN1* que tiene una mutación del nucleótido en la posición 6 en el exón 7 a timina es un gen *SMN* mutado, mientras que un gen *SMN2* con una mutación de conversión del nucleótido en la posición 6 en el exón 7 a citosina es el gen *SMN* normal. Cabe destacar que el gen *SMN* normal puede ser cualquier gen que pueda expresar un ARNm de *SMN* que contiene la secuencia de nucleótidos correspondiente al exón 7 y puede tener una mutación diferente de la que se encuentra en un gen *SMN1* de tipo salvaje, siempre y cuando tenga la función del gen de tipo salvaje. Además, el gen *SMN* normal, así como el gen *SMN* mutado pueden tener cualquier SNP siempre que se satisfagan las definiciones mencionadas anteriormente.

[Formulación y administración de medicamentos]

Los medicamentos de la modalidad de la presente invención contienen uno de los compuestos mencionados anteriormente o una sal de estos como ingrediente activo; sin embargo, pueden contener otras sustancias distintas del ingrediente activo para diversos fines, tales como uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, desintegrantes, diluyentes, lubricantes, agentes saborizantes, colorantes, edulcorantes, acidificantes, correctores, agentes de suspensión, humectantes, emulsionantes, dispersantes, agentes auxiliares, conservantes, amortiguadores, aglutinantes, estabilizadores, agentes de recubrimiento, anestésicos locales e isotonzantes. Específicamente, los ejemplos del vehículo incluyen lactosa, azúcar refinada, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina y ácido silícico; los ejemplos del aglutinante incluyen agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón de hidroxipropilo, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfato de calcio y polivinilpirrolidona; los ejemplos del desintegrante incluyen almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, lauril sulfato de sodio, estearato de monoglicérido y lactosa; los ejemplos del lubricante incluyen talco purificado, estearato, bórax y polietilenglicol; los ejemplos del edulcorante, acidificante y corrector incluyen azúcar refinada, cáscara de *Citrus aurantium* Linne, ácido cítrico y ácido tartárico; los ejemplos del amortiguador incluyen citrato de sodio, acetato de sodio y fosfato de sodio; los ejemplos del estabilizador incluyen tragacanto, goma arábiga, gelatina, piro-sulfito de sodio, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido tioglicólico y ácido tioláctico; los ejemplos de los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína y clorhidrato de lidocaína; y los ejemplos del isotonzante incluyen

cloruro de sodio y glucosa.

Para cada uno de los medicamentos mencionados anteriormente, la elección de vía de administración puede ser sistémica o tópica. En cualquiera de los dos casos, cada medicamento puede administrarse por vía oral o parenteral. La administración parenteral puede ser, por ejemplo, administración intravenosa, administración intraarterial, administración dérmica, administración subcutánea, administración intradérmica, administración intramuscular, administración intraperitoneal y administración transmucosa. Las vías tópicas son preferiblemente aquellas al sistema nervioso central, y los ejemplos incluyen inyecciones en el espacio subaracnoideo, inyecciones en el ventrículo e inyecciones en el líquido cefalorraquídeo.

Puede usarse cualquier forma de dosificación mientras que la forma de dosificación usada sea adecuada para la elección de vía de administración. A modo de ejemplo, para administraciones orales se pueden usar comprimidos, cápsula, polvos, gránulos, píldoras, líquidos, emulsiones, suspensiones, soluciones, alcoholes, jarabes, extractos y elixires. Para fármacos parenterales, los ejemplos incluyen inyecciones tales como inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares e inyecciones intraperitoneales; parches o sistemas terapéuticos transdérmicos, ungüentos o lociones; preparaciones sublinguales y parches orales para administraciones bucales; aerosoles para administraciones nasales; y supositorios. Estas formulaciones farmacéuticas pueden elaborarse mediante el uso de un método conocido que se use comúnmente en procesos de formulación de fármacos. Además, los fármacos de acuerdo con la presente invención pueden encontrarse en una forma de dosificación de liberación prolongada o sostenida.

Para la preparación de una formulación líquida para administración oral, los líquidos, jarabes y elixires orales pueden elaborarse usando un proceso común mediante el agregado de, por ejemplo, un corrector, un amortiguador, un estabilizador y/o un agente de enmascaramiento del olor al ingrediente activo. Los ejemplos aplicables del corrector incluyen los mencionados anteriormente. El citrato de sodio es un ejemplo del amortiguador y tragacanto, goma arábiga y gelatina son ejemplos del estabilizador.

La cantidad del ingrediente activo contenido en cada uno de los medicamentos mencionados anteriormente puede determinarse adecuadamente dependiendo de, por ejemplo, el intervalo de dosis y frecuencia de administración del ingrediente activo. El

intervalo de dosis no se limita y puede seleccionarse adecuadamente dependiendo de, por ejemplo, la eficacia del ingrediente o los ingredientes contenidos, el proceso de administración, la vía de administración, el tipo de enfermedad, la información asociada con un sujeto (tal como peso corporal, edad, estado clínico y el uso de otro/s medicamento/s), y la decisión de un médico tratante. Generalmente, una dosis adecuada es, por ejemplo, de alrededor de 0,01 μg a alrededor de 100 mg, preferiblemente de alrededor de 0,1 μg a alrededor de 1 mg por 1 kg de peso corporal del sujeto. La dosis anterior puede administrarse una vez al día o varias veces al día.

[Ejemplos de formulación]

Un medicamento que contiene uno de los compuestos mencionados anteriormente o una sal de estos como ingrediente activo puede elaborarse mediante el uso, por ejemplo, de la siguiente formulación.

1. Cápsulas

(1) Compuesto o sal de este	40 mg
(2) Lactosa	70 mg
(3) Celulosa microcristalina	9 mg
(4) Ácido esteárico, sal de magnesio	1 mg
por cápsula	120 mg

Los ingredientes (1), (2) y (3) y la mitad del ingrediente (4) se amasan y luego se granulan. El (4) restante se agrega a los gránulos y la mezcla completa se encapsula en cápsulas de gelatina.

2. Comprimidos

(1) Compuesto o sal de este	40 mg
(2) Lactosa	58 mg
(3) Almidón de maíz	18 mg
(4) Celulosa microcristalina	3,5 mg
(5) Ácido esteárico, sal de magnesio	0,5 mg
por comprimido	120 mg

Los ingredientes (1), (2) y (3), dos tercios del ingrediente (4) y la mitad del ingrediente (5) se amasan y luego se granulan. Los restantes (4) y (5) se agregan a los

gránulos, y los gránulos se comprimen en comprimidos.

3. Inyecciones

Uno de los compuestos mencionados anteriormente o una sal de estos se disuelve en 50 mL de agua destilada para inyección descrita en la Farmacopea japonesa, y otra agua destilada para inyección descrita en la Farmacopea japonesa se agrega a un volumen final de 100 mL. Esta solución se filtra en condiciones estériles. Posteriormente, esta solución se divide en alícuotas en volúmenes de 1 mL, se llena en viales de inyección en condiciones estériles, se liofiliza y se sella.

[Método usado para examinar la potenciación de la expresión]

Puede usarse cualquier método para examinar si cada uno de los compuestos mencionados anteriormente o una sal de estos puede potenciar la expresión del ARNm de SMN normal y/o la proteína SMN normal.

Específicamente, se puede poner en contacto uno de los compuestos o una sal de este mencionados anteriormente con células con un gen *SMN* mutado que tiene timina en la posición de nucleótido 6 en el exón 7 para examinar si la cantidad del ARNm de SMN normal y/o la proteína SMN normal en las células es aumentada por el compuesto o su sal. Por ejemplo, las células (tales como fibroblastos) derivadas de un paciente con SMA se cultivan, y el compuesto o su sal se agrega al medio de cultivo. Posteriormente, se aísla ARNm o proteína de las células, y se examina si la cantidad del ARNm o proteína aumenta en comparación, como control, con la de células cultivadas en medio sin el compuesto o su sal o en las células antes de cultivarlas en el medio que contiene el compuesto o su sal. Puede usarse cualquier método para este tipo de examen. Para ARNm, se puede usar transferencia Northern y transferencia puntiforme, pero es preferible un método que implique la generación de ADNc mediante transcripción inversa y la medición de la cantidad de ADNc de SMN normal mediante el uso de PCR dada su conveniencia. Para proteína, se puede usar transferencia Western y transferencia puntiforme, pero es preferible la medición de la cantidad de proteína normal mediante el uso de ELISA dada su conveniencia.

Ejemplos prácticos

[Ejemplo experimental 1] Método usado para producir compuestos

La expresión "temperatura ambiente" en los siguientes Ejemplos generalmente hace

referencia a una temperatura de alrededor de 10 °C a alrededor de 35 °C. La relación usada en términos de un solvente mixto se expresa como relación de volumen, a menos que se especifique algo distinto. El porcentaje se expresa como porcentaje en peso, a menos que se especifique algo distinto.

Se realizó cromatografía en columna en los Ejemplos al analizar fracciones de eluato mediante cromatografía de capa fina (TLC, por sus siglas en inglés), a menos que se especifique algo distinto. Específicamente, se utilizó una placa 60F₂₅₄ (Merck) como placa de TLC, y un solvente usado como el eluyente para cromatografía en columna se usó como el eluyente para TLC. Para la detección se usó un detector ultravioleta. Para la cromatografía en columna de gel de sílice, la denotación “NH” indica que se usó aminopropilsilano unido a gel de sílice, y la denotación “Diol” indica que se usó 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano unido a gel de sílice. Para la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) preparativa, la denotación “C18” indica el uso de octadecil unido a gel de sílice. La relación para un eluyente se indica mediante relación de volumen, a menos que se especifique algo distinto.

Para análisis ¹H-NMR, se usó software tal como ACD/SpecManager (nombre comercial). Los picos que son bastante anchos, como un pico de hidroxilo o amino protones, a veces se omiten.

Los espectros de masas se midieron mediante LC/MS. Para la ionización se usó una técnica ESI o APCI. Los datos se indican como valores medidos (Hallado). Típicamente, se observan picos de ion molecular; sin embargo, en algunos casos pueden observarse picos de ion fragmento. Para sales, los picos de iones libres a menudo se observan como picos de ion molecular o fragmento.

La concentración de una muestra (c) con rotación específica ([α]_D) se expresa en g/100 mL.

Los resultados de análisis elemental (Anal.) se indican como valores calculados (Calc.) y medidos (Hallados).

Los picos por difracción de rayos x en polvo en los Ejemplos son los registrados a temperatura ambiente mediante un instrumento Ultima IV (Rigaku Corporation, Japón) mediante el uso de radiación Cu Kα como fuente de radiación. Las condiciones de medición

son las siguientes.

Presión eléctrica/Corriente eléctrica: 40 kV/50 mA

Velocidad de barrido: 6 grados/min

Intervalo de barrido de 2 Theta: 2-35 grados

El grado de cristalinidad a partir de los patrones de difracción de rayos x en polvo en los Ejemplos se calculó de acuerdo con la teoría de Hermans.

En los Ejemplos a continuación, se usan las siguientes abreviaturas.

mp: punto de fusión

MS: espectro de masas

M: molaridad

CDCl₃: cloroformo deuterado

CD₃OD: metanol deuterado

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado

¹H NMR: resonancia magnética nuclear de protones

J: acoplamiento J

s: singulete

d: doblete

t: triplete

q: cuarteto

quin: quinteto

brs: singulete amplio

LC/MS: espectrómetro de masas de cromatografía líquida

HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

ESI: ionización por electropulverización

APCI: ionización química por presión atmosférica

DMA: *N,N*-dimetilacetamida

DMF: *N,N*-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

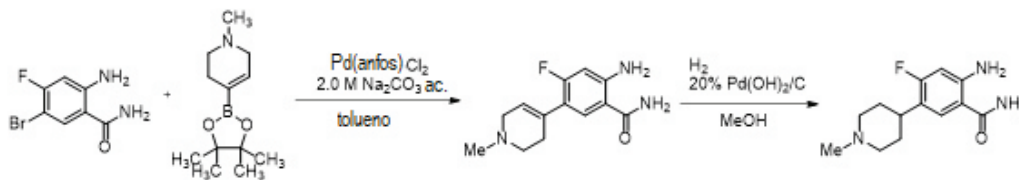
Ac: acetilo

terc: terciario

Ejemplo práctico 1

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-fluoro-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

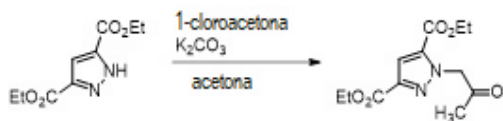
(A) 2-amino-4-fluoro-5-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida



Se agitó una mezcla de 2-amino-5-bromo-4-fluorobenzamida (820 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (942 mg), bis[di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaladio(II) (237 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (5,28 mL) y tolueno (15 mL) a 100 °C durante la noche. Se agregó agua a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_4 , metanol/acetato de etilo). Al sólido obtenido se agregó hidróxido de paladio en carbón activado (paladio al 20 %) (100 mg) y metanol, y luego la mezcla obtenida se agitó a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Luego el catalizador se retiró mediante filtración y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (716 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,84–1,98 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,29 (1H, dd, $J = 10,6, 4,9$ Hz), 2,84 (2H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,17 (3H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,10 (1H, q, $J = 5,2$ Hz), 6,27 (2H, s), 7,04 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 7,20 (1H, brs), 7,29 (1H, s), 7,86 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252,2.

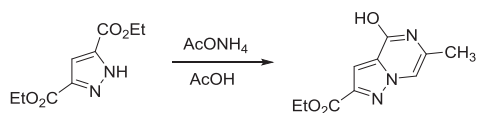
(B) 1-(2-oxopropil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo



A una mezcla de 1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (300 g) y acetona (1,5 L) se agregó carbonato de potasio (216 g) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agregó 1-cloroacetona (140 g) por goteo a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas, se agregó agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (367 g).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,24–1,33 (6H, m), 2,22 (3H, s), 4,21–4,36 (4H, m), 5,55 (2H, s), 7,29 (1H, s). MS: [M+H]⁺ 269,2.

(C) 4-hidroxi-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxilato de etilo



A una mezcla 1-(2-oxopropil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (367 g) y ácido acético (2,0 L) se agregó acetato de amonio (1,09 kg) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas y se enfrió con hielo, y luego se agregó agua (1,0 L) por goteo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se aisló el precipitado mediante filtración y se lavó con agua. Luego de agitar una solución de mezcla del sólido obtenido y una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5 % (1,0 L) a temperatura ambiente durante 1 hora, el precipitado se aisló por filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (200 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,32 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,14 (3H, d, $J = 1,1$ Hz), 4,33 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,62 (1H, s), 11,51 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 222,2.

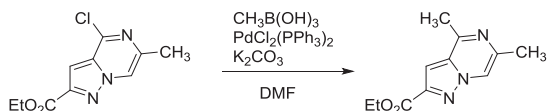
(D) 4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo



Se calentó una mezcla de 4-hidroxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (200 g) y cloruro de fosforilo (1,0 L) a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla con hielo, se agregó diisopropiléter (2,5 L) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado aislado por filtración de la mezcla se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (202 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,35 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,46 (3H, d, $J = 1,1$ Hz), 4,38 (2H, q, $J = 6,9$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,75–8,83 (1H, m). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240,2.

(E) 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo

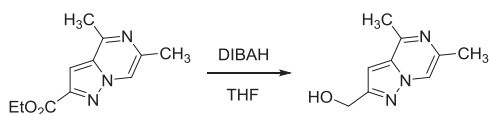


Después de calentar una mezcla de 4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (202 g), carbonato de potasio (350 g) y DMF (2,0 L) hasta 60 °C, se agregó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (18,4 g) y ácido metilborónico (104 g), y luego la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 105–123 °C durante 7 horas. La mezcla se enfrió con hielo y se agregó salmuera al 5 % (1,5 L) y acetato de etilo (1,0 L). La mezcla se filtró y el residuo se lavó con THF. Luego el líquido generado se agregó al filtrado. Después de que el filtrado obtenido se extrajo con acetato de etilo, se separó la capa orgánica y luego se lavó con una

solución de hidróxido de amonio al 5 % y salmuera al 5 %. A la capa orgánica obtenida se agregó carbón activado (20 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el carbón activado se lavó con acetato de etilo. Luego el líquido generado se agregó al filtrado. Los componentes volátiles se destilaron del filtrado obtenido a presión reducida. Al sólido restante se agregó éter dietílico (800 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora, se enfrió con hielo y luego se agitó nuevamente a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego se aisló el precipitado mediante filtración para obtener el compuesto del título (130 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,34 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,43 (3H, d, $J = 1,1$ Hz), 2,70 (3H, s), 4,36 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 0,8$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 220,2.

(F) (4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metanol

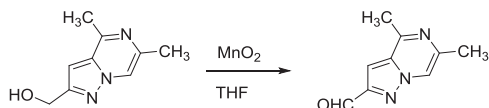


Después de enfriar con hielo una mezcla de 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (101 g) y THF (1,7 L), se agregó una solución de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno 1,5 M (820 mL) por goteo durante 30 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla se agregó por goteo una solución acuosa de tartrato de potasio y sodio 2,0 M (1,38 L) con enfriamiento con hielo durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica con contenido de acetato de etilo se lavó con salmuera al 5 % y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida para obtener un sólido A (57 g). A la capa acuosa que contenía el filtrado se agregó acetato de etilo (1,0 L) nuevamente, seguido de mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se separó la capa orgánica y los componentes volátiles se destilaron a

presión reducida para obtener un sólido B (8,0 g). Al sólido A (57 g) y el sólido B (8,0 g) se agregó diisopropiléter (500 mL) y la mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 1 hora y durante 30 minutos con enfriamiento con hielo. Luego se aisló el precipitado mediante filtración para obtener el compuesto del título (54,4 g).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,38 (3H, d, *J* = 0,8 Hz), 2,64 (3H, s), 4,64 (2H, d, *J* = 6,0 Hz), 5,27-5,38 (1H, m), 6,81 (1H, s), 8,35 (1H, d, *J* = 0,8 Hz). MS: [M+H]⁺ 178,3.

(G) 4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carbaldehído

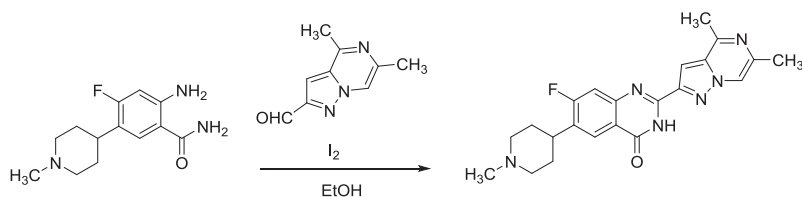


A una mezcla de (4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)metanol (54,5 g) y THF (800 mL) se agregó dióxido de manganeso (269 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con THF. Luego, el líquido generado se agregó al filtrado y los componentes volátiles se destilaron del filtrado obtenido a presión reducida. Se agregó diisopropiléter (500 mL) al sólido resultante y la mezcla se incubó a 70 °C durante 1 hora y luego se agitó durante 1 hora con enfriamiento con hielo. Luego la mezcla se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido (44,3 g).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,44 (3H, d, *J* = 1,1 Hz), 2,72 (3H, s), 7,53 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 8,59 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 10,15 (1H, s). MS: [M+H]⁺ 176,1.

(H)

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-fluoro-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



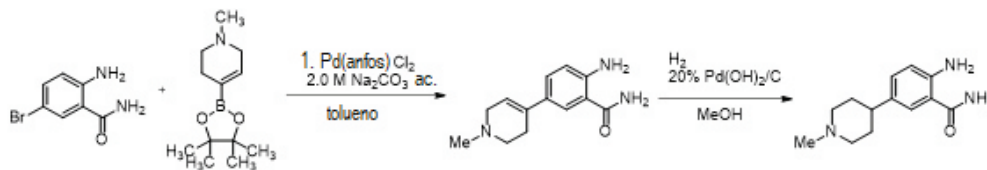
Se agitó una mezcla de 2-amino-4-fluoro-5-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (110 mg), 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbaldehído (77,0 mg), yodo (222 mg) y etanol (10 mL) a 80 °C durante la noche. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (56 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,78–1,98 (4H, m), 2,03–2,15 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,58–2,72 (1H, m), 2,80 (3H, s), 3,01 (2H, d, $J = 11,4$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 11,3$ Hz), 7,59 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,06 (1H, s), 9,59–10,62 (1H, m). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,2.

Ejemplo práctico 2

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona

(A) 2-amino-5-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

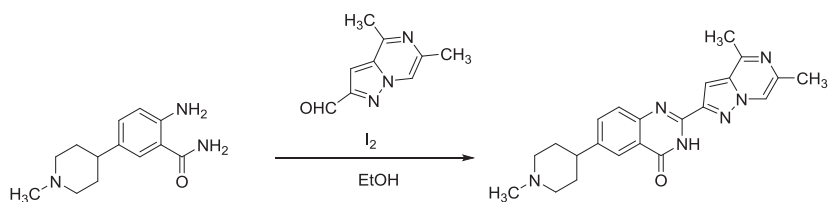


Se agitó una mezcla de 2-amino-5-bromobenzamida (2,7 g), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (3,36 g), bis[di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaladio(II) (845 mg), una solución acuosa

de carbonato de sodio 2,0 M (18,8 mL) y tolueno (50 mL) a 100 °C durante la noche. Se agregó agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano y NH, metanol/acetato de etilo), y luego se agregó hidróxido de paladio-carbón activado (paladio al 20 %) (160 mg) y metanol al sólido obtenido. Luego se agitó la mezcla a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la mezcla obtenida se filtró para retirar el catalizador y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida, el sólido resultante se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (1,40 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,55–1,71 (4H, m), 1,84–1,98 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,21–2,32 (1H, m), 2,84 (2H, d, $J = 10,9$ Hz), 6,36 (2H, s), 6,60 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,38 (1H, s), 7,71 (brs, 1H). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234,2.

(B) 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



Se agitó una mezcla de 2-amino-5-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (110 mg), 4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carbaldehído (83 mg), yodo (144 mg) y etanol (10 mL) a 80 °C durante la noche. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla a presión reducida, el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con éter dietílico para obtener el

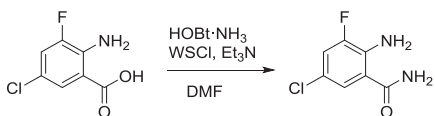
compuesto del título (32,0 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,91 (4H, d, $J = 5,8$ Hz), 2,03–2,17 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,66 (1H, brs), 2,80 (3H, s), 3,02 (2H, d, $J = 10,6$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,65–7,81 (2H, m), 8,07 (1H, s), 8,19 (1H, s), 10,07 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389,2.

Ejemplo práctico 3

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-8-fluoro-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

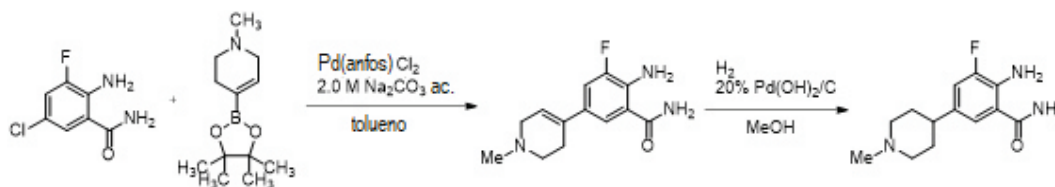
(A) 2-amino-5-cloro-3-fluorobenzamida



Después de agitar una mezcla de ácido 2-amino-5-cloro-3-fluorobenzoico (2,00 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,03 g), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-olato de amonio (1:1) (2,09 g), trietilamina (4,41 mL) y DMF (30 mL) a temperatura ambiente durante la noche, se agregó agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (699 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,62 (2H, brs), 7,29–7,46 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,97 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 190,1.

(B) 2-amino-3-fluoro-5-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

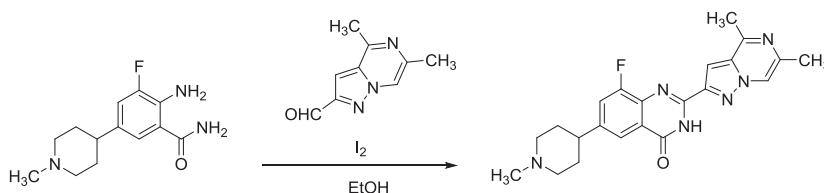


Después de agitar una mezcla de 2-amino-5-cloro-3-fluorobenzamida (660 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,02 g), bis[di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaladio(II) (235 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (5,25 mL) y tolueno (15 mL) a 100 °C durante la noche, se agregó agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se agitó una mezcla del sólido obtenido (800 mg), hidróxido de paladio-carbón activado (paladio al 20 %) (70 mg) y metanol (20 mL) a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Luego el catalizador se retiró mediante filtración y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (580 mg).

MS: $[M+H]^+$ 252,2.

(C)

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-8-fluoro-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



Después de agitar una mezcla de 2-amino-3-fluoro-5-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (120

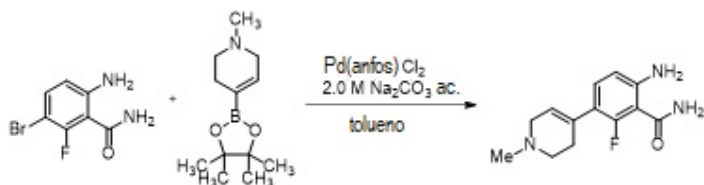
mg), 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbaldehído (92,0 mg), yodo (242 mg) y etanol (10 mL) a 80 °C durante la noche, se destilaron los componentes volátiles a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (50,0 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,80–1,99 (4H, m), 2,03–2,15 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,58–2,72 (1H, m), 2,80 (3H, s), 3,01 (2H, d, $J = 11,1$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 7,59 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,07 (1H, s), 9,94–10,33 (1H, m). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,2.

Ejemplo práctico 4

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-5-fluoro-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

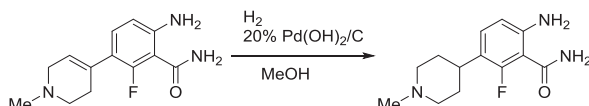
(A) 6-amino-2-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida



Se agitó una mezcla de 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzamida (640 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (758 mg), 4-[di-*terc*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilanilina-dicloropaladio (2:1) (II) (188 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (4,12 mL) y tolueno (20 mL) en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante la noche. Se agregó agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (184 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,25 (3H, s), 2,37 (2H, brs), 2,46–2,50 (2H, m), 2,93–2,96 (2H, m), 5,77 (1H, brs), 5,93 (2H, s), 6,47 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,97–7,09 (1H, m), 7,41–7,71 (2H, m). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250,1.

(B) 6-amino-2-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

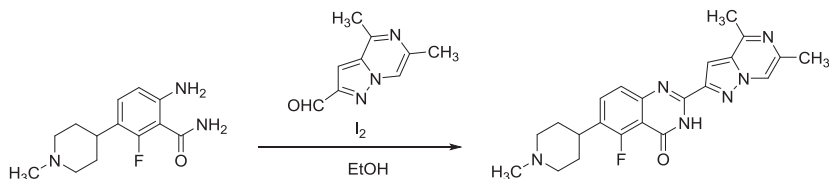


Se agitó una mezcla de 6-amino-2-fluoro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida (180 mg), hidróxido de paladio-carbón activado (paladio al 20 %) (101 mg) y metanol (20 mL) a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla obtenida se filtró para retirar el catalizador y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (63,1 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,53–1,72 (4H, m), 1,86–2,03 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,52–2,65 (1H, m), 2,78–2,92 (2H, m), 5,82 (2H, s), 6,47 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,00 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,51 (2H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252,2.

(C)

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-5-fluoro-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona



A una mezcla de 6-amino-2-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (60,0 mg) y etanol (10 mL) se agregó 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbaldehído (46 mg) y yodo (121 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla en atmósfera de nitrógeno a 80 °C

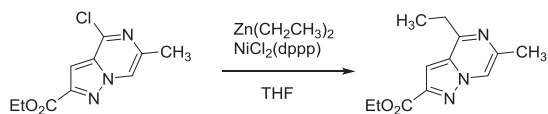
durante la noche, se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (56,3 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,63–1,87 (4H, m), 1,93–2,09 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,74 (3H, s), 2,84–3,00 (3H, m), 7,53 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,73–7,84 (1H, m), 8,52 (1H, s), 12,21 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,2.

Ejemplo práctico 5

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

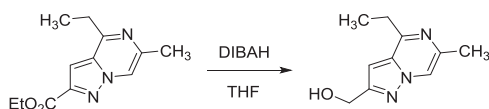
(A) 4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxilato de etilo



A una mezcla de 4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxilato de etilo (500 mg) y THF (10 mL) se agregó dicloro[1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel(II) (56,5 mg) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla con hielo, se agregó una solución de dietilcinc/tolueno 1,0 M (4,17 mL) por goteo y la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla con hielo nuevamente, se agregó una solución de dietilcinc/tolueno 1,0 M (4,17 mL) por goteo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se agregó agua a temperatura ambiente. Después de extraer la mezcla con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (335 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,27–1,39 (6H, m), 2,44 (3H, d, $J = 0,8$ Hz), 3,06 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,36 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,54 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234,2.

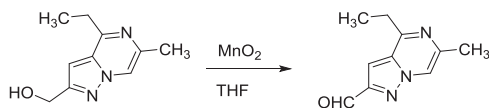
(B) (4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)metanol



A una mezcla de 4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxilato de etilo (330 mg) y THF (10 mL) se agregó por goteo una solución de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno 1,0 M (4,24 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla obtenida se agregó por goteo una solución de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno 1,0 M (4,24 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se agregó una solución acuosa saturada de sal de Rochelle (10 mL) y acetato de etilo (20 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. Después de extraer la mezcla obtenida con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (219 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,30 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,40 (3H, d, $J = 0,8$ Hz), 2,98 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 4,65 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 5,33 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 6,83 (1H, s), 8,36 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 192,2.

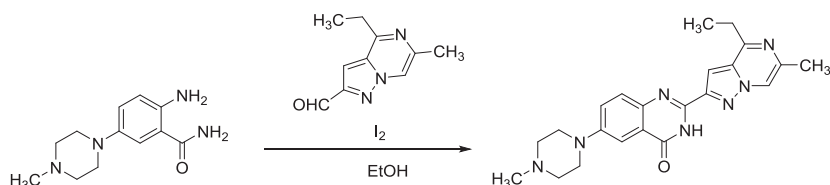
(C) 4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carbaldehído



A una mezcla de (4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)metanol (210 mg) y THF (5 mL) se agregó dióxido de manganeso (955 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de filtrar la mezcla obtenida a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (199 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,31 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,46 (3H, d, $J = 1,1$ Hz), 3,08 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,59 (1H, s), 10,15 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 190,2.

(D) 2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



A una mezcla de 2-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (150 mg) y etanol (5 mL) se agregó 4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carbaldehído (133 mg) y yodo (325 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 1 hora. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (16,5 mg).

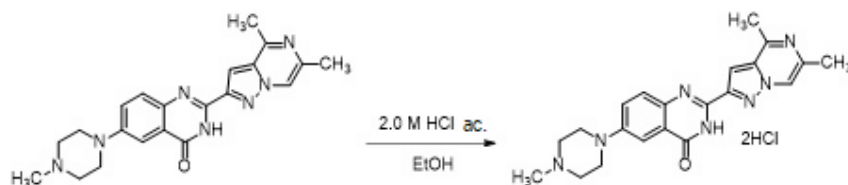
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,34 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,24 (3H, s), 2,45–2,49 (7H, m), 3,08 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 3,25–3,30 (4H, m), 7,46 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,55–7,61 (1H, m), 7,61–7,68 (2H, m), 8,50 (1H, s), 12,09 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404,3.

Ejemplo 6

Diclorhidrato

de

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



Después

de

disolver

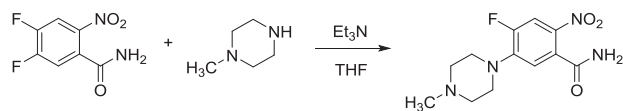
2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (500 mg) en ácido clorhídrico 2,0 M (4 mL) a 70 °C, se agregó etanol (4 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 60–70 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante la noche, y luego el sólido obtenido por filtración se lavó con etanol/agua (1/1) para obtener el compuesto del título (440 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,46 (3H, s), 2,74 (3H, s), 2,84 (3H, d, *J* = 4,2 Hz), 3,16–3,28 (4H, m), 3,52–3,57 (2H, m), 4,03 (2H, d, *J* = 10,8 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,61–7,72 (3H, m), 8,52 (1H, s), 10,82 (1H, brs). MS: [M-2HCl+H]⁺ 390,3.

Ejemplo 7

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

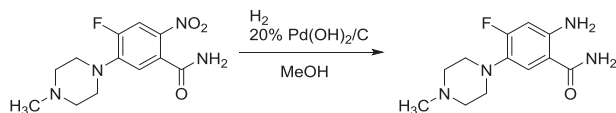
(A) 4-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida



Una mezcla de 4,5-difluoro-2-nitrobenzamida (2,0 g), 1-metilpiperazina (1,49 g), trietilamina (2,77 mL) y THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se agregó diisopropiléter (10 mL) a temperatura ambiente. Luego se aisló el precipitado mediante filtración para obtener el compuesto del título (3,50 g).

MS: $[M+H]^+$ 283,2.

(B) 2-amino-4-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

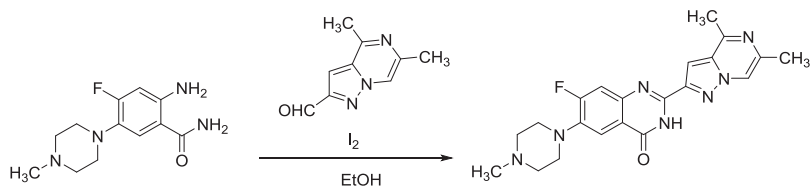


Se agitó una mezcla de 4-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida (3,50 g), hidróxido de paladio-carbón activado (paladio al 20 %) (348 mg) y metanol (70 mL) a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla obtenida se filtró para retirar el catalizador y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Luego el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (2,50 g).

MS: $[M+H]^+$ 253,2.

(C)

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona



Una mezcla de 2-amino-4-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (165 mg), 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbaldehído (126 mg), yodo (183 mg) y etanol (5 mL) se agitó a 70 °C durante 3 horas y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (38,0 mg).

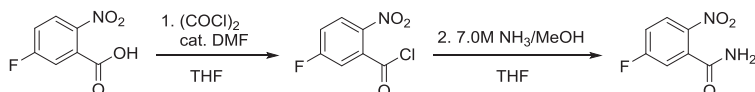
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,38 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,64–2,71 (4H, m), 2,75 (3H, s),

3,19–3,27 (4H, m), 7,37 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 7,50 (1H, s), 7,69 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 8,33 (1H, s). MS: $[M+H]^+$ 408,1.

Ejemplo 8

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

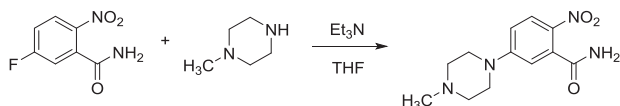
(A) 5-fluoro-2-nitrobenzamida



A una mezcla de ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (25,0 g), DMF (0,105 mL) y THF (125 mL) se agregó cloruro de oxalilo (17,7 mL) por goteo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla obtenida a presión reducida, el residuo se destiló de forma azeotrópica con THF para retirar los componentes volátiles. Al sólido obtenido se agregó THF (225 mL), seguido de mezcla y una solución de amoníaco/metanol 7,0 M (38,6 mL) se agregó por goteo con enfriamiento con hielo. Luego, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Además, se agregó agua a la misma temperatura y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de separar la capa orgánica y lavarla con ácido clorhídrico 1,0 M y agua, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó diisopropiléter (150 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego el precipitado se aisló por filtración y se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (20,0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,38–7,61 (2H, m), 7,79 (1H, brs), 8,13 (2H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz).

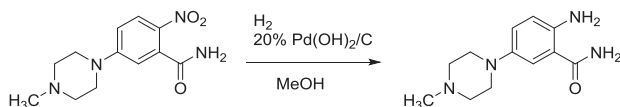
(B) 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida



A una mezcla de 5-fluoro-2-nitrobenzamida (20,0 g), 1-metilpiperazina (11,4 g) y THF (100 mL) se agregó trietilamina (18,2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido restante se lavó con diisopropiléter/acetato de etilo para obtener el compuesto del título (30,5 g).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,21–2,24 (3H, m), 2,38–2,46 (4H, m), 3,40–3,48 (4H, m), 6,86 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 7,01 (1H, dd, *J* = 9,4, 2,6 Hz), 7,50 (1H, brs), 7,85 (1H, brs), 7,94 (1H, d, *J* = 9,1 Hz). MS: [M+H]⁺ 265,3.

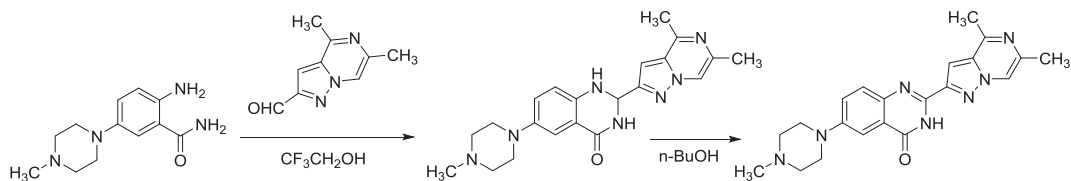
(C) 2-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida



Se agitó una mezcla 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida (30,0 g), hidróxido de paladio-carbón activado (paladio al 20 %) (3,0 g) y metanol (600 mL) a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Después de filtrar la mezcla obtenida para retirar el catalizador y destilar los componentes volátiles del filtrado a presión reducida, el sólido restante se lavó con acetato de etilo/diisopropiléter para obtener el compuesto del título (18,0 g).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,20 (3H, s), 2,44 (4H, d, *J* = 4,9 Hz), 2,90–3,01 (4H, m), 6,04 (2H, s), 6,60 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,89 (1H, dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz), 6,94–7,11 (2H, m), 7,72 (1H, brs). MS: [M+H]⁺ 235,3.

(D) 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



A una mezcla de 2-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (3,00 g) y 2,2,2-trifluoroetanol (30 mL) se agregó 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbaldehído (2,24 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y se agregó 1-butanol (30 mL) al sólido restante. Luego, la mezcla se agitó a 130 °C durante 59 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se agregó etanol (30 mL) y se aisló el precipitado por filtración para obtener un sólido (2,91 g). Al sólido obtenido se agregó 1-butanol (60 mL) y la mezcla se agitó a 130 °C. Luego se agregó acetato de etilo (60 mL) por goteo a la misma temperatura. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se aisló el precipitado por filtración para obtener el compuesto del título (2,05 g).

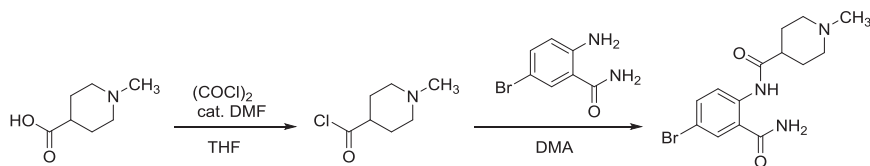
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,24 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,47–2,50 (4H, m), 3,24–3,31 (4H, m), 3,32 (3H, s), 7,44 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,54–7,66 (3H, m), 8,48 (1H, s), 12,04 (1H, brs).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390,3.

Ejemplo 9

6-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona

(A) *N*-(4-bromo-2-carbamoilfenil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida

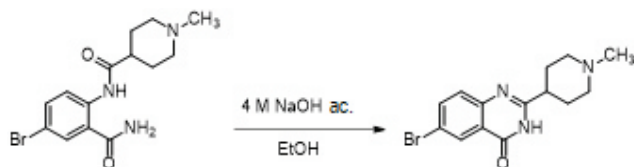


A una mezcla de ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (519 mg), cloruro de oxalilo (0,977 mL) y THF (10 mL) se agregó DMF (0,216 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restantes se agregó DMA (5 mL) y luego se agregó adicionalmente 2-amino-5-bromobenzamida (600 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (430 mg).

MS: $[M+H]^+$ 340,1.

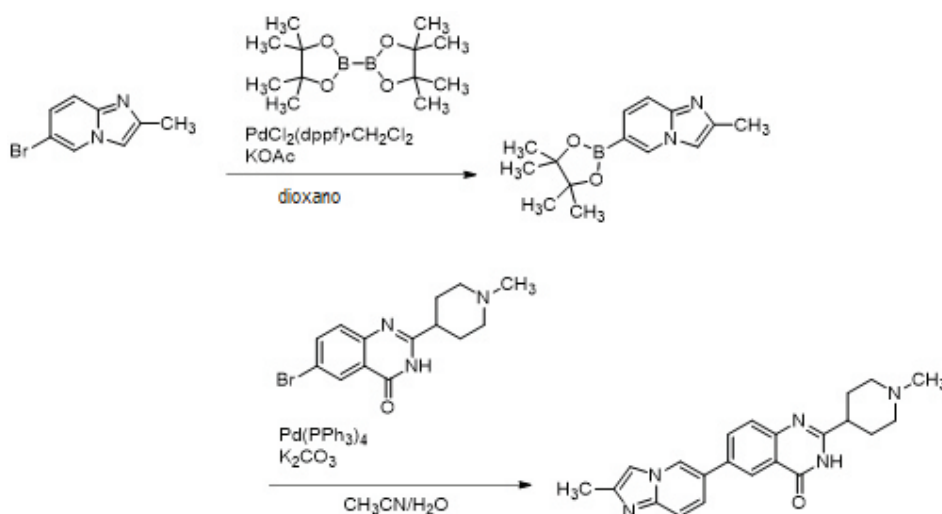
(B) 6-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



A una mezcla de *N*-(4-bromo-2-carbamoylphenyl)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (430 mg) y etanol (2 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 4,0 M (0,632 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se neutralizó con ácido clorhídrico 2,0 M. Luego se aisló el precipitado mediante filtración para obtener el compuesto del título (270 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,60–2,00 (7H, m), 2,18 (3H, s), 2,85 (2H, d, $J = 10,6$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,15 (1H, s), 12,32 (1H, brs). MS: $[M+H]^+$ 322,1.

(C) 6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



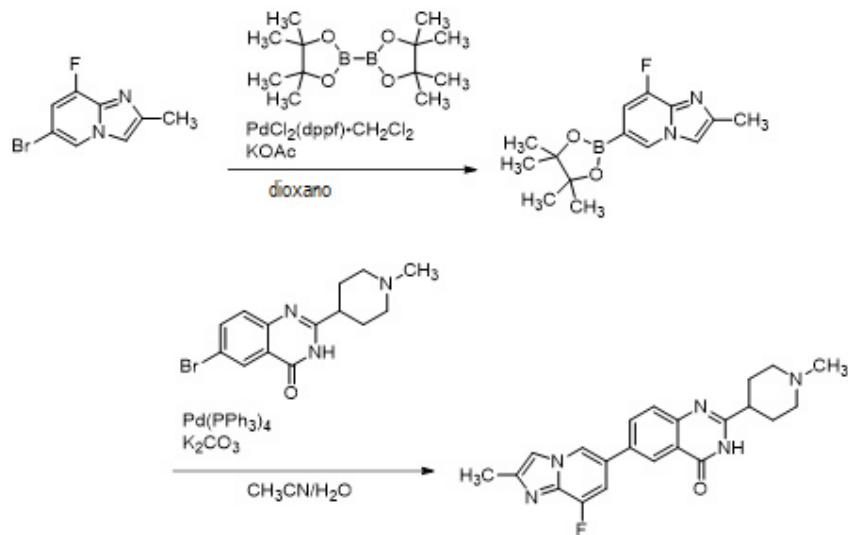
A una mezcla de 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina (100 mg) y 1,4-dioxano (10 mL) se agregó bis(pinacolato)diboro (144 mg), seguido de mezcla, y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. A la mezcla se agregó adicionalmente aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (19,4 mg) y acetato de potasio (140 mg), y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla obtenida se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó THF (15 mL). Luego, se filtró la mezcla y los componentes volátiles se destilaron del filtrado obtenido a presión reducida. Al sólido restante se agregó 6-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (150 mg), acetonitrilo (12 mL) y agua (0,5 mL), seguido de mezcla, y luego se agregó adicionalmente carbonato de potasio (130 mg). La mezcla se desgasificó con argón durante 20 minutos y se agregó adicionalmente tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (53,8 mg). Luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Los componentes volátiles se destilaron del filtrado obtenido a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (50,0 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,78–1,95 (7H, m), 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,83–2,91 (2H,

m), 7,53 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 7,71 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 8,35 (1H, s), 9,00 (1H, s), 12,25 (1H, brs). MS: $[M+H]^+$ 374,2.

Ejemplo 10

6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



A una mezcla de 6-bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina (300 mg) y 1,4-dioxano (20 mL) se agregó bis(pinacolato)diboro (665 mg), seguido de mezcla, y la mezcla se desgasificó con argón durante 10 minutos. A la mezcla se agregó aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (53,5 mg) y acetato de potasio (386 mg), seguido de mezcla y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar la mezcla obtenida hasta temperatura ambiente, se agregó THF (15 mL) y la mezcla se filtró. Luego los componentes volátiles se destilaron del filtrado obtenido a presión reducida. A una mezcla del sólido restante, 6-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (100 mg), acetonitrilo (12 mL) y agua (0,5 mL) se agregó carbonato de potasio (86,3 mg) y la mezcla se desgasificó con argón durante 20 minutos. Luego, se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (35,9 mg). Después de agitar la mezcla obtenida a 90 °C durante 16 horas, enfriar hasta temperatura ambiente y

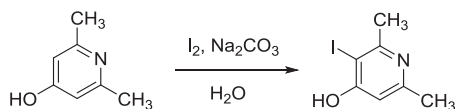
filtrar a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron del filtrado obtenido a presión reducida y luego el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (50,0 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,85–2,06 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,45–2,60 (5H, m), 2,67–2,70 (1H, m), 3,15 (2H, d, $J = 10,7$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,14 (1H, dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 8,93 (1H, s), 12,31 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392,1.

Ejemplo 11

2-(4,6-dimetilfuro[3,2-*c*]piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

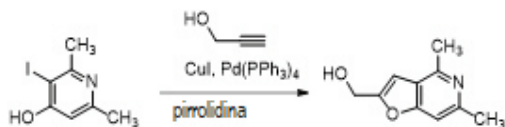
(A) 3-yodo-2,6-dimetil-4-hidroxipiridina



A una mezcla de 2,6-dimetil-4-hidroxipiridina (6,5 g), carbonato de sodio (11,2 g) y agua (100 mL) se agregó yodo (13,4 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se agregó ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a 4–5. Al sólido obtenido por filtración se agregó metanol (60 mL), seguido de mezcla, y la mezcla se calentó. La mezcla se filtró y los componentes volátiles se destilaron del filtrado obtenido a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,5 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,17 (3H, s), 2,44 (3H, s), 5,85 (1H, s), 11,52 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249,9.

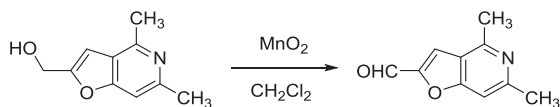
(B) (4,6-dimetilfuro[3,2-*c*]piridin-2-il)metanol



Después de desgasificar una mezcla de 3-yodo-2,6-4-hidroxipiridina (4,5 g) y pirrolidina (50 mL) con argón durante 10 minutos, se agregó a la mezcla tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,05 g) y yoduro de cobre (0,35 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó adicionalmente alcohol propargílico (1,52 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó THF (100 mL), seguido de mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó acetato de etilo y una solución saturada de hidrógenocarbonato de potasio al sólido restante. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (2,2 g).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,59 (3H, s), 4,55 (2H, d, *J* = 5,5 Hz), 5,51 (1H, t, *J* = 5,6 Hz), 6,84 (1H, s), 7,27 (1H, s). MS: [M+H]⁺ 178,1.

(C) 4,6-dimetilfuro[3,2-*c*]piridin-2-carbaldehído



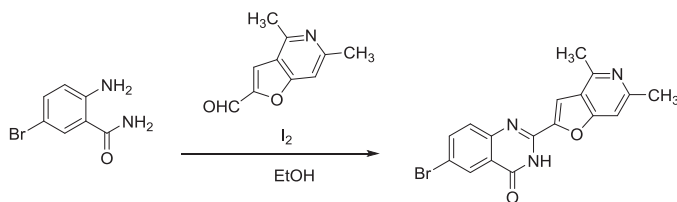
A 4,6-dimetilfuro[3,2-*a*]piridin-2-il)metanol (2,2 g) y diclorometano (100 mL) se agregó dióxido de manganeso (16,2 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 32 horas. Luego de filtrar la mezcla obtenida a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. El sólido restante se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1,2 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,66 (3H, s), 2,76 (3H, s), 7,20 (1H, s), 7,56 (1H, s), 9,85 (1H, s).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 175,8.

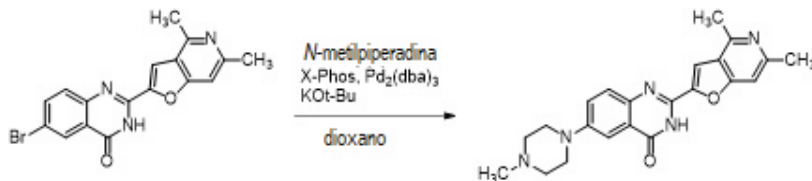
(D) 6-bromo-2-(4,6-dimetilfuro[3,2-c]piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona



A 2-amino-5-bromobenzamida (1,5 g), 4,6-dimetilfuro[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (1,22 g) y etanol (50 mL) se agregó yodo (1,86 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 horas. El sólido obtenido por filtración después de enfriar la mezcla obtenida a temperatura ambiente se lavó con acetato de etilo, una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 %, agua y metanol para obtener el compuesto del título (1,5 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,79 (3H, s), 2,95 (3H, s), 7,73 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 8,15 (1H, s), 8,23 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,44 (1H, s), 13,17 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,9.

(E) 2-(4,6-dimetilfuro[3,2-c]piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona



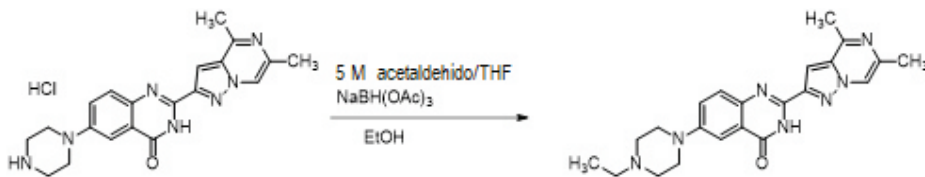
A un tubo sellado se agregó 6-bromo-2-(4,6-dimetilfuro[3,2-c]piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (150 mg), 1-metilpiperazina (81,9 mg) y 1,4-dioxano (10 mL), y luego se agregó *tert*-butóxido de potasio (136 mg) a la

mezcla. Luego, la mezcla se desgasificó con argón durante 10 minutos. Se agregó adicionalmente 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (23,4 mg) y tris(dibenzilidenacetona)dipaladio(0) (18,5 mg), y luego la mezcla se selló en un tubo sellado y se agitó a 110 °C durante 18 horas. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (70,0 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,57 (3H, s), 2,67 (3H, s), 2,83–3,11 (4H, m), 3,36–3,72 (4H, m), 7,45 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,58–7,66 (1H, m), 7,69 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,10 (1H, s), 12,61 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390,0.

Ejemplo 12

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(4-etilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona



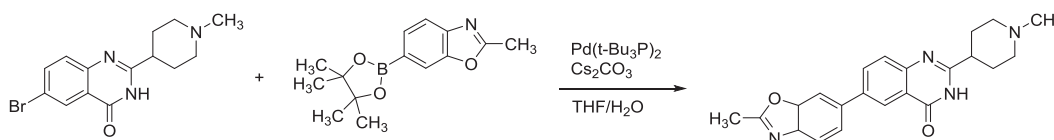
A una mezcla de diclorhidrato de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (100 mg) y etanol (5 mL) se agregó una solución de acetaldehído/THF 5,0 M (0,466 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (284 mg) a temperatura ambiente y luego la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con etanol y se recrystalizó a partir de 1-butanol/acetato de etilo para obtener el

compuesto del título (18,1 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,05 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,39 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 2,45 (3H, s), 2,52–2,58 (4H, m), 2,73 (3H, s), 3,25–3,31 (4H, m), 7,45 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,53–7,70 (3H, m), 8,50 (1H, s), 12,09 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404,4.

Ejemplo 13

6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona



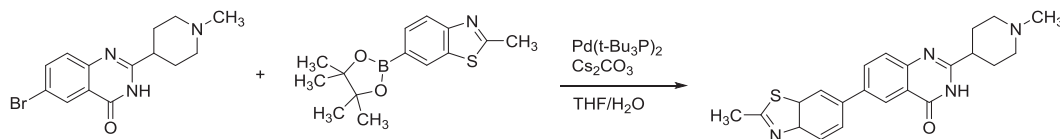
Después de agitar una mezcla de 6-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona (180 mg), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol (184 mg), bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (14,3 mg), carbonato de cesio (364 mg), THF (2 mL) y agua (0,40 mL) en atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 1 hora, se agregó agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Después de purificar el sólido restante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo. Adicionalmente, se agregó sulfóxido de dimetilo (2,0 mL) y etanol (2,0 mL) al sólido y se mezclaron, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. El sólido obtenido por filtración después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente se lavó con sulfóxido de dimetilo/etanol (1:1) y etanol para obtener el compuesto del título (81 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,75–1,97 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,52–2,60 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,87 (2H, d, $J = 10,2$ Hz), 7,66–7,80 (3H, m), 8,07 (1H, s), 8,15 (1H, dd, $J = 8,5, 2,5$

Hz), 8,35 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,22 (1H, s). MS: $[M+H]^+$ 375,3.

Ejemplo 14

6-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona



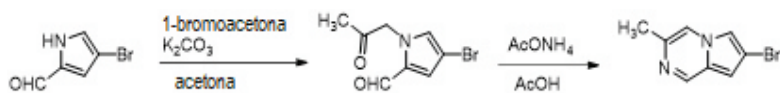
Después de agitar una mezcla de 6-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona (170 mg), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol (182 mg), bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (13,5 mg), carbonato de cesio (344 mg), THF (10 mL) y agua (2,0 mL) en atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 1 hora, se agregó agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Después de purificar el sólido restante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (11,8 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,79–1,99 (7H, m), 2,19 (3H, s), 2,79–2,92 (5H, m), 7,71 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,18 (1H, dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 12,21 (1H, brs). MS: $[M+H]^+$ 391,3.

Ejemplo 15

2-(1-metilpiperidin-4-il)-6-(3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)quinazolin-4(3H)-ona

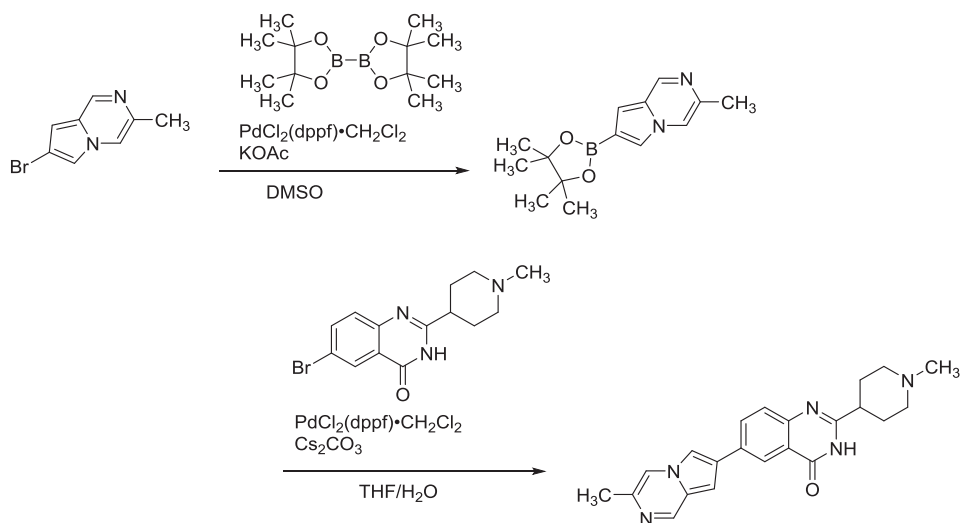
(A) 7-bromo-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazina



A una mezcla de 6-bromo-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (810 mg), carbonato de potasio (965 mg) y acetonitrilo (20 mL) se agregó 1-bromopropan-2-ona (0,469 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas mientras se protegía de la luz. Luego se agregó adicionalmente agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. A una mezcla del sólido restante y ácido acético (20 mL) se agregó acetato de amonio (7,18 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al sólido restante y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (470 mg).

MS: $[M+H]^+$ 211,1.

(B) 2-(1-metilpiperidin-4-il)-6-(3-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



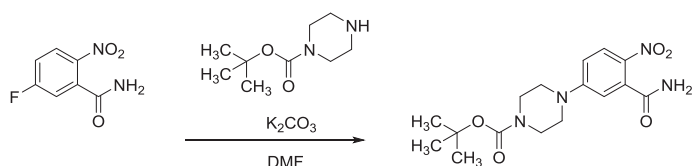
Una mezcla de 7-bromo-3-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazina (200 mg), bis(pinacolato)diboro (265 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (38,7 mg), acetato de potasio (279 mg) y sulfóxido de dimetilo (3,0 mL) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante la noche. Se agregó agua a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y la mezcla se filtró. Luego el filtrado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó 6-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (120 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (15,2 mg), carbonato de cesio (243 mg), 1,2-dimetoxietano (1,5 mL) y agua (0,30 mL), seguido de mezcla, y luego la mezcla se agitó en condiciones de irradiación de microondas a 100 °C durante 1 hora. Se agregó agua a temperatura ambiente y los desechos se retiraron mediante filtración. Luego, el filtrado se extrajo con acetato de etilo/THF. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Después de purificar el sólido restante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), el producto purificado obtenido de esa manera se lavó con acetato de etilo. Al sólido obtenido se agregó sulfóxido de dimetilo (1,0 mL) y etanol (1,0 mL), seguido de mezcla, y luego la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido obtenido por filtración se lavó con sulfóxido de dimetilo/etanol (1:1) y etanol para obtener el compuesto del título (47,8 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,78–1,96 (6H, m), 2,17-2,21 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,54 (1H, s), 2,82–2,92 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,65 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 8,05 (1H, s), 8,16 (1H, dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz), 8,23 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 8,37 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 8,76 (1H, s), 12,16 (1H, brs). MS: [M+H]⁺ 374,3.

Ejemplo 16

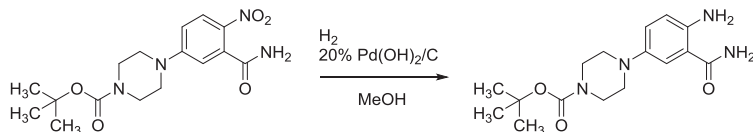
Diclorhidrato

de

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona(A) 4-(3-carbamoyl-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-Butilo

Se agitó una mezcla de 5-fluoro-2-nitrobenzamida (3,00 g), carbonato de potasio (4,50 g), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,34 g) y DMF (15 mL) a 50 °C durante la noche y se agregó agua a temperatura ambiente. Luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (4,55 g).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,49 (9H, s), 3,44 (4H, dd, *J* = 6,2, 4,0 Hz), 3,60 (4H, dd, *J* = 6,4, 4,2 Hz), 5,76 (2H, brs), 6,78–6,86 (2H, m), 8,07–8,14 (1H, m).

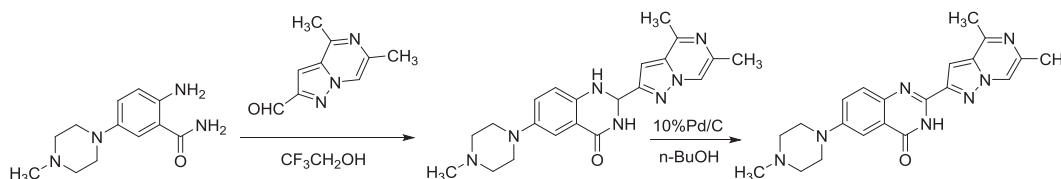
(B) 4-(4-amino-3-carbamoylphenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Después de agitar una mezcla de 4-(3-carbamoyl-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,5 g), hidróxido de paladio-carbón activado (paladio al 20 %) (450 mg) y metanol (90 mL) a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, el catalizador se retiró mediante filtración y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,27 g).

MS: $[M+H]^+$ 321,2.

(C)

4-[2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-Butilo



A una mezcla de 4-(4-amino-3-carbamoylphenyl)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g) y 2,2,2-trifluoroetanol (20 mL) se agregó 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbaldehído (547 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Luego, se agregó 1-butanol (20 mL) al sólido restante y se mezclaron, y se agregó paladio-carbón activado (paladio al 10%) (100 mg). Luego la mezcla se agitó a 130 °C durante 4 horas. La mezcla obtenida se filtró a través de Celite para retirar el catalizador y se lavó con THF, y luego los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Luego el sólido restante se lavó con etanol para obtener el compuesto del título (839 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,44 (9H, s), 2,45 (3H, s), 2,73 (3H, s), 3,23–3,30 (4H, m), 3,47–3,55 (4H, m), 7,48 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,54–7,72 (3H, m), 8,50 (1H, s), 12,10 (1H, brs).

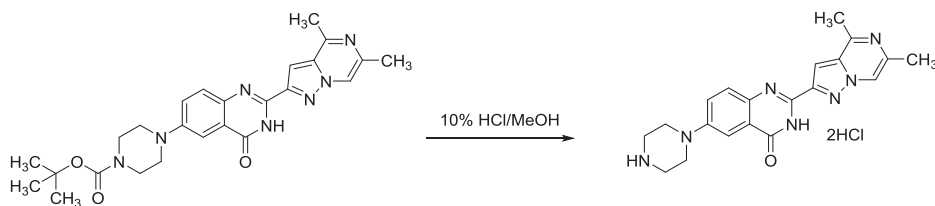
MS: $[M+H]^+$ 476,4.

(D)

Diclorhidrato

de

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(piperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



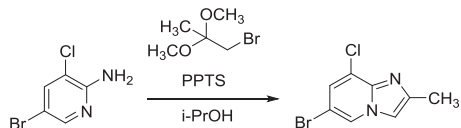
Después se agitó una mezcla de 4-[2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg) y 10 % cloruro de hidrógeno/metanol (10 mL) a temperatura ambiente durante 6 horas y a 60 °C durante 3 horas. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido restante se lavó con etanol para obtener el compuesto del título (175 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,46 (3H, s), 2,75 (3H, s), 3,28 (4H, brs), 3,53–3,56 (4H, m), 7,55 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,60–7,76 (3H, m), 8,52 (1H, s), 9,00 (2H, brs). MS: $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$ 376,3.

Ejemplo 17

6-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

(A) 6-bromo-8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

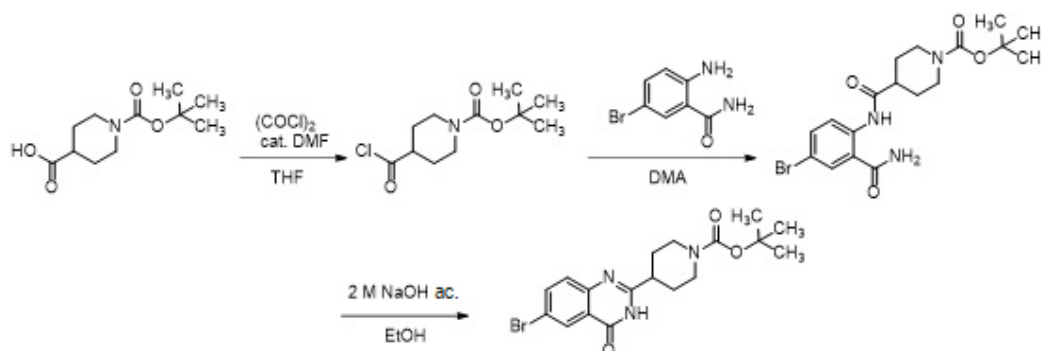


Después de calentar una mezcla de 5-bromo-3-cloropiridin-2-amina (1,5 g), 1-bromo-2,2-dimetoxipropano (2,15 mL), *p*-toluenosulfonato de piridinio (363 mg) y 2-propanol (20 mL) a reflujo durante la noche y agregar una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de potasio a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Después de

purificar el sólido restante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano), el sólido obtenido se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (1,23 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,35 (3H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,84 (1H, d, $J = 1,9$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247,1.

(B) 4-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



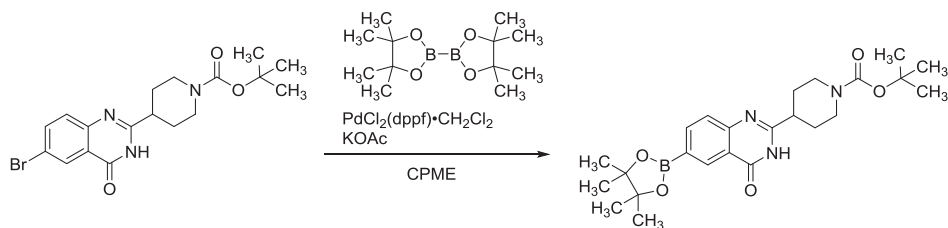
A una mezcla de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (25,6 g), cloruro de oxalilo (24,4 mL) y THF (200 mL) se agregó DMF de oxalilo (0,072 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Se agregó DMA (60 mL) al sólido restante y se le agregó una mezcla de 2-amino-5-bromobenzamida (20,0 g) y DMA (60 mL). Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó adicionalmente una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (200 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó etanol (300 mL), seguido de mezcla, y se agregó adicionalmente una solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (93 mL) a temperatura ambiente. Luego la mezcla se agitó durante 1 hora y se neutralizó con ácido

clorhídrico 2,0 M (90 mL). El precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con etanol/agua (1/1, 120 mL) para obtener el compuesto del título (32,9 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,41 (9H, s), 1,55–1,73 (2H, m), 1,89 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 2,70–2,90 (3H, m), 4,05 (2H, d, $J = 12,8$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,92 (1H, dd, $J = 8,7$, 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,37 (1H, brs).

(C)

4-[4-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

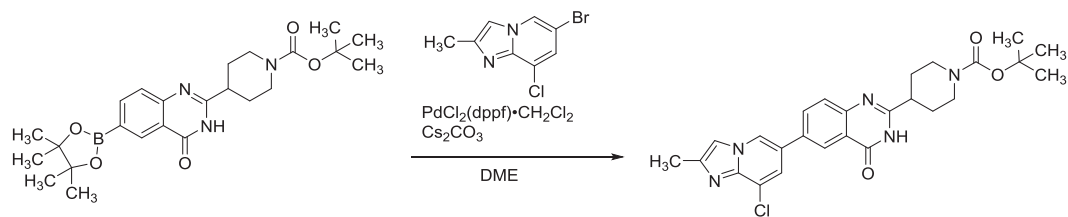


Se agitó una mezcla de 4-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,0 g), bis(pinacolato)diboro (6,84 g), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (1,00 g), acetato de potasio (4,81 g) y ciclopentil metil éter (200 mL) en atmósfera de nitrógeno 120 °C durante la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con agua para obtener el compuesto del título (5,4 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,32 (12H, s), 1,42 (9H, s), 1,57–1,73 (2H, m), 1,89 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 2,77 (3H, ddd, $J = 11,4$, 7,8, 3,8 Hz), 4,05 (2H, d, $J = 12,8$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,95 (1H, dd, $J = 7,9$, 1,5 Hz), 8,41 (1H, d, $J = 1,1$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,4.

(D)

4-[6-(8-chloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-Butilo

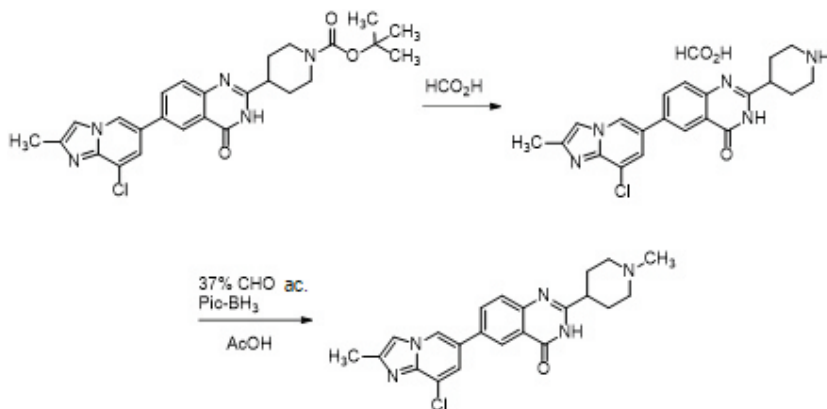


Se agitó una mezcla de

4-[4-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg), 6-bromo-8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (216 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (35,9 mg), carbonato de cesio (572 mg) y 1,2-dimetoxietano (4 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (152 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,42 (9H, s), 1,59–1,77 (2H, m), 1,92 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 2,39 (3H, s), 2,69–2,91 (3H, m), 4,00–4,13 (2H, m), 7,71 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,82–7,88 (2H, m), 8,15 (1H, dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 9,04 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 12,29 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494,3.

(E) 6-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



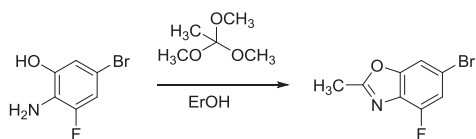
Después de agitar una mezcla de 4-[6-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 60 °C durante 10 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. A una mezcla del sólido restante, metanol (1 mL) y ácido acético (0,5 mL) se agregó una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,099 mL) y complejo borano-2-metilpiridina (81 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Después de purificar el sólido restante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), el sólido obtenido se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (94 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,78–1,97 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,53–2,60 (1H, m), 2,87 (2H, d, $J = 10,6$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,84 (2H, s), 8,14 (1H, dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 9,03 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 12,23 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,3.

Ejemplo 18

6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

(A) 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol

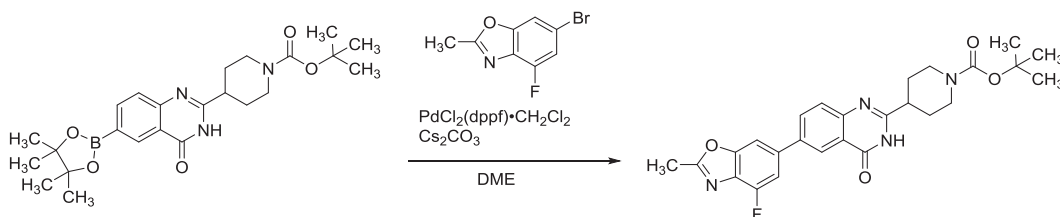


Se calentó una mezcla de 2-amino-5-bromo-3-fluorofenol (6,8 g), 1,1,1-trimetoxietano (13,9 g) y etanol (60 mL) a reflujo durante la noche. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla a presión reducida, el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (5,9 g).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,63 (3H, s), 7,55 (1H, dd, *J* = 9,6, 1,7 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 1,5 Hz). MS: [M+H]⁺ 230,1.

(B)

4-[6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

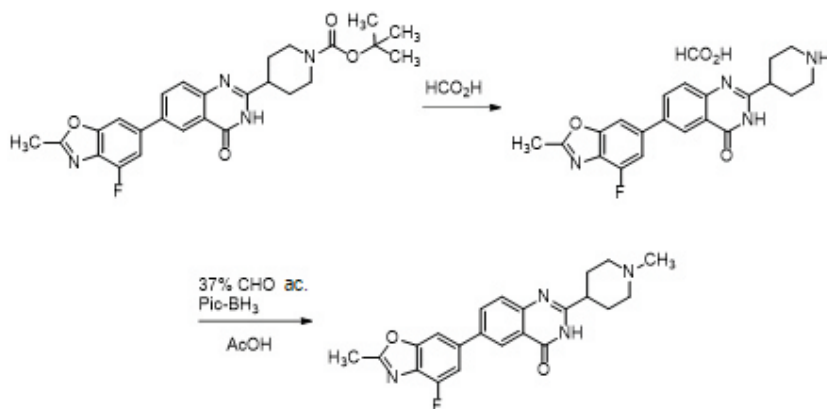


Se agitó una mezcla de

4-[4-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg), 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol (202 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (35,9 mg), carbonato de cesio (572 mg) y 1,2-dimetoxietano (4 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (180 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,42 (9H, s), 1,58–1,77 (2H, m), 1,92 (2H, d, $J = 10,6$ Hz), 2,67 (3H, s), 2,73–2,91 (3H, m), 4,07 (2H, d, $J = 14,0$ Hz), 7,63–7,72 (2H, m), 7,99 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,18 (1H, dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,29 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,3.

(C) 6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona



Después de agitar una mezcla de 4-[6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 60 °C durante 10 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. A una mezcla del sólido restante, metanol (1 mL) y ácido acético (0,5 mL) se agregó una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,122 mL) y complejo borano-2-metilpiridina (101 mg). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Después de purificar el sólido restante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), el sólido obtenido se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (70 mg).

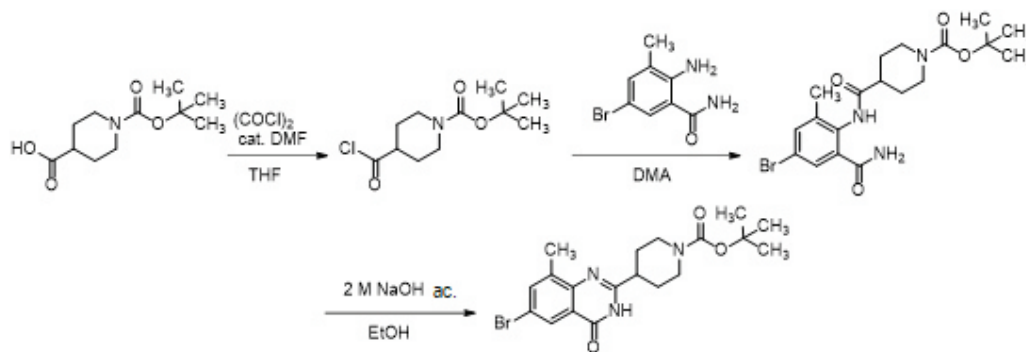
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,82–1,96 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,67 (3H, s), 2,85 (2H, brs), 7,70 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,17 (1H, dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 8,37 (1H, d, J

= 2,3 Hz), 12,24 (1H, brs). MS: $[M+H]^+$ 393,3.

Ejemplo práctico 19

8-metil-6-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

(A) 4-(6-bromo-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

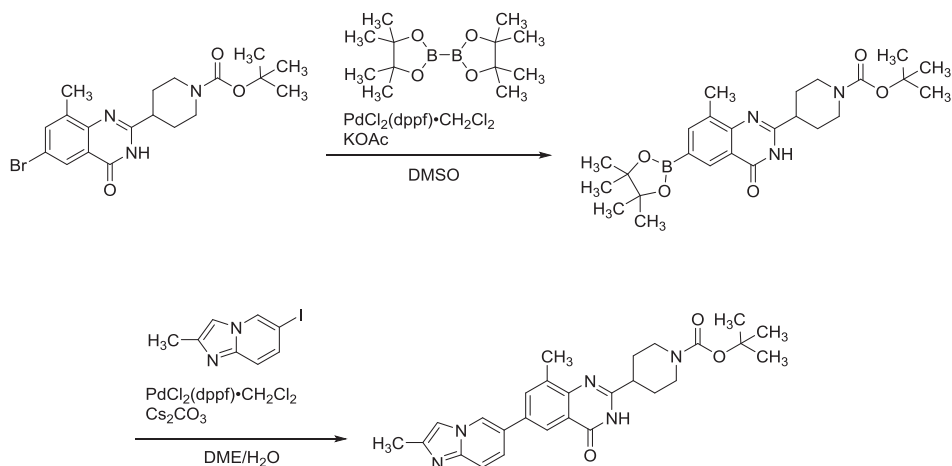


A una mezcla de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (270 mg), cloruro de oxalilo (0,258 mL) y THF (2 mL) se agregó DMF (cantidad catalítica) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó secuencialmente DMA (2 mL) y 2-amino-5-bromo-3-metilbenzamida (225 mg), y la luego mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se agregó adicionalmente una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se mezclaron, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó secuencialmente etanol (10 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (0,982 mL) y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se neutralizó con ácido clorhídrico 2,0 M (0,98 mL) y agua (5 mL). El precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con etanol/agua (1:1, 30 mL) para obtener el compuesto del título (341 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,41 (9H, s), 1,56–1,78 (2H, m), 1,90 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 2,50 (3H, quin, $J = 1,8$ Hz), 2,68–2,95 (3H, m), 4,03 (2H, d, $J = 13,2$ Hz), 7,83 (1H, dd, $J = 2,3$, 0,8 Hz), 7,99 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 12,33 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,2.

(B)

4-[8-metil-6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

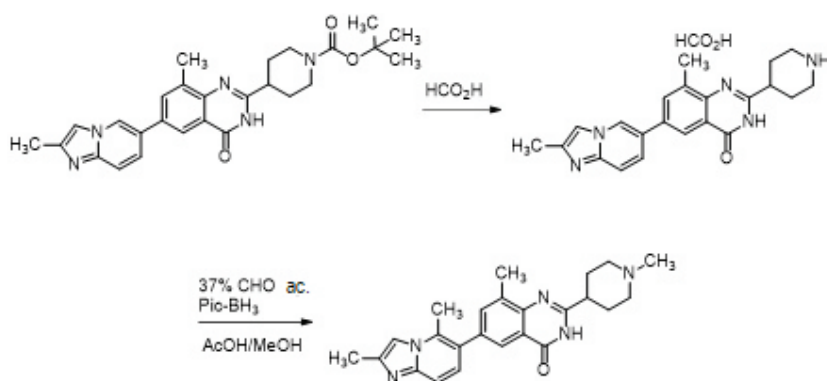


Después de agitar una mezcla de 4-(6-bromo-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (341 mg), bis(pinacolato)diboro (225 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (32,9 mg), acetato de potasio (158 mg) y sulfóxido de dimetilo (4 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos y enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó agua y acetato de etilo y los desechos se retiraron por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y luego se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar un producto bruto (480 mg). Al producto bruto obtenido (380 mg) se agregó 6-yodo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina (251 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (33,1 mg), carbonato de

cesio (528 mg), 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua (2 mL), y luego la mezcla se agitó en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). Luego, el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/diisopropiléter (2/1) para obtener el compuesto del título (233 mg).

MS: $[M+H]^+$ 474,4.

(C) 8-metil-6-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



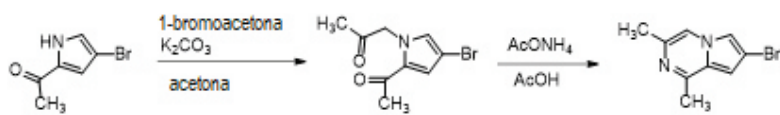
Después de agitar una mezcla de 4-[8-metil-6-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (233 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 70 °C durante 10 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó metanol (1,5 mL) y ácido acético (0,1 mL), y luego se agregó adicionalmente una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,120 mL) y complejo borano-2-metilpiridina (79 mg) a temperatura ambiente. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Después de purificar el sólido restante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo para obtener el compuesto del título (137 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,80–2,00 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,52–2,64 (4H, m), 2,80–2,95 (2H, m), 7,49–7,55 (1H, m), 7,56–7,64 (1H, m), 7,72 (1H, s), 8,02 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,97 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 12,19 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388,3.

Ejemplo 20

6-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

(A) 7-bromo-1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazina

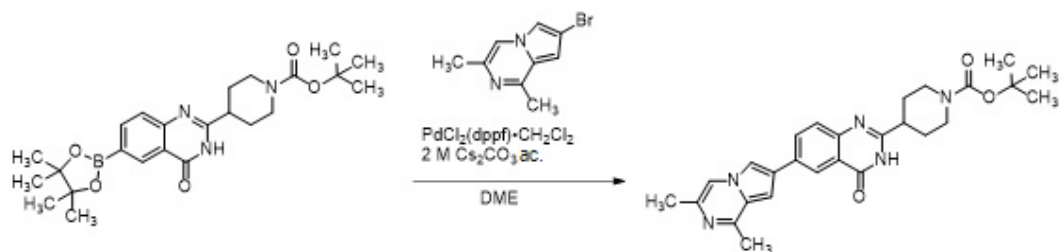


A una mezcla de 1-(4-bromo-1*H*-pirrol-2-il)etanona (2,90 g), carbonato de potasio (3,20 g) y acetonitrilo (50 mL) se agregó 1-cloropropan-2-ona (1,84 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche mientras se protegía de la luz. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Se agregó agua al sólido obtenido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Luego la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener un producto bruto. Al producto bruto obtenido se agregó ácido acético (50 mL) y acetato de amonio (23,8 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1,0 M y acetato de etilo al sólido restante y se retiraron los desechos mediante filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (2,29

g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,26 (3H, d, $J = 1,1$ Hz), 2,48–2,54 (3H, m), 6,92 (1H, t, $J = 1,1$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,91 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 225,2.

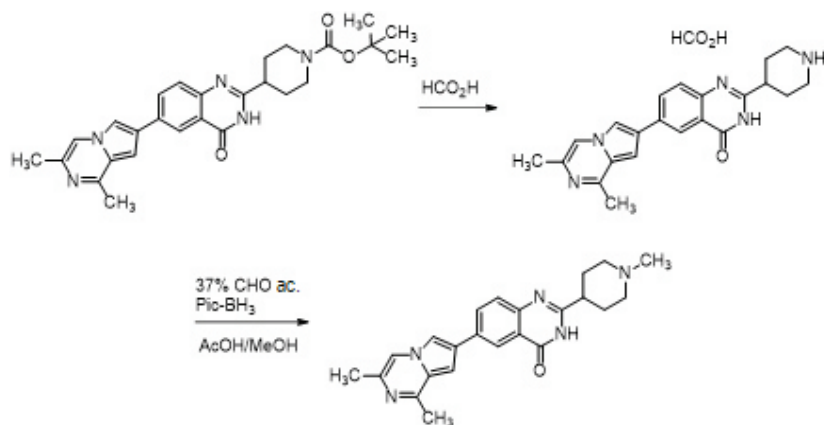
(B) 4-[6-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Después de agitar una mezcla de 4-[4-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (346 mg), 7-bromo-1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazina (205 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (31,1 mg), una solución acuosa de carbonato de cesio 2,0 M (0,761 mL) y 1,2-dimetoxietano (4 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol), el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo/diisopropiléter (1/1) para obtener el compuesto del título (168 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474,4.

(C) 6-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

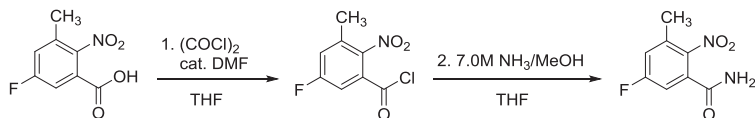


Después de agitar una mezcla de 4-[6-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (168 mg) y ácido fórmico (3 mL) a 70 °C durante 10 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó metanol (3 mL) y ácido acético (0,2 mL), seguido de mezcla, y luego se agregó una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,086 mL) y complejo borano-2-metilpiridina (56,8 mg). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Después de purificar el sólido restante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo para obtener el compuesto del título (42,6 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,76–1,98 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,50 (1H, dt, $J = 3,7, 1,7$ Hz), 2,59 (3H, s), 2,87 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 7,32 (1H, s), 7,64 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,91 (1H, s), 8,12–8,23 (2H, m), 8,39 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,14 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388,3.

Ejemplo práctico 21

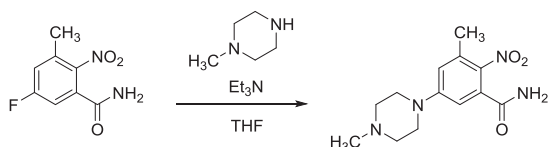
2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-8-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona
(A) 5-fluoro-3-metil-2-nitrobenzamida



A una mezcla de ácido 5-fluoro-3-metil-2-nitrobenzoico (2,0 g) y THF (50 mL) se agregó por goteo cloruro de oxalilo (1,38 mL) y DMF (0,078 mL) a temperatura ambiente, y luego la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó THF (50 mL), seguido de mezcla y se agregó una solución de amoníaco/metanol 7,0 M (2,87 mL) por goteo con enfriamiento con hielo. Luego la mezcla obtenida se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,18 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,30 (3H, s), 7,46 (1H, dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz), 7,80 (1H, brs), 8,23 (1H, brs).

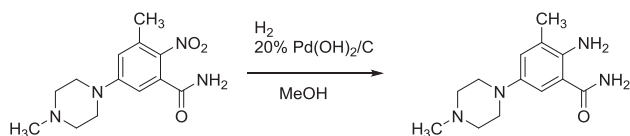
(B) 3-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida



A una mezcla de 5-fluoro-3-metil-2-nitrobenzamida (1,18 g) y THF (50 mL) se agregó 1-metilpiperazina (0,701 mL) y trietilamina (1,00 mL) a temperatura ambiente, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Luego la mezcla obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (740 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,22 (3H, s), 2,25–2,32 (3H, m), 2,38–2,47 (4H, m), 3,34 (4H, d, $J = 4,9$ Hz), 6,87–6,97 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,99 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,3.

(C) 2-amino-3-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

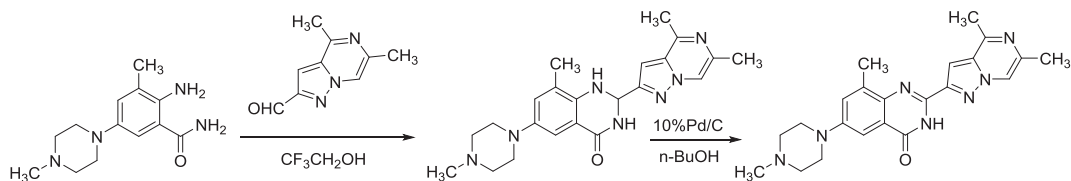


Después de agitar una mezcla de 3-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida (740 mg), hidróxido de paladio-carbón activado (paladio al 20 %) (74 mg) y metanol (20 mL) a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, el catalizador se retiró mediante filtración y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Luego el sólido restante se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (570 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,06 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,37–2,47 (4H, m), 2,90–3,01 (4H, m), 5,88 (2H, s), 6,85 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,00 (1H, brs), 7,73 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249,3.

(D)

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-8-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona



A una mezcla de 2-amino-3-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (200 mg) y 2,2,2-trifluoroetanol (5 mL) se agregó 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbaldeído (141 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó

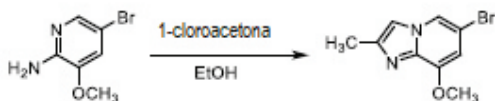
1-butanol (5 mL), seguido de mezcla, y se agregó adicionalmente paladio-carbón activado (paladio al 10 %) (40 mg). Luego la mezcla resultante se agitó a 130 °C durante la noche y el catalizador se retiró mediante filtración. Luego los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. El sólido restante se lavó con etanol y se recrystalizó a partir de 1-butanol/acetato de etilo para obtener el compuesto del título (18,8 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,24 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,46–2,49 (4H, m), 2,60 (3H, s), 2,74 (3H, s), 3,23–3,29 (4H, m), 7,31 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,50 (1H, s), 11,99 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404,4.

Ejemplo práctico 22

6-(8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona

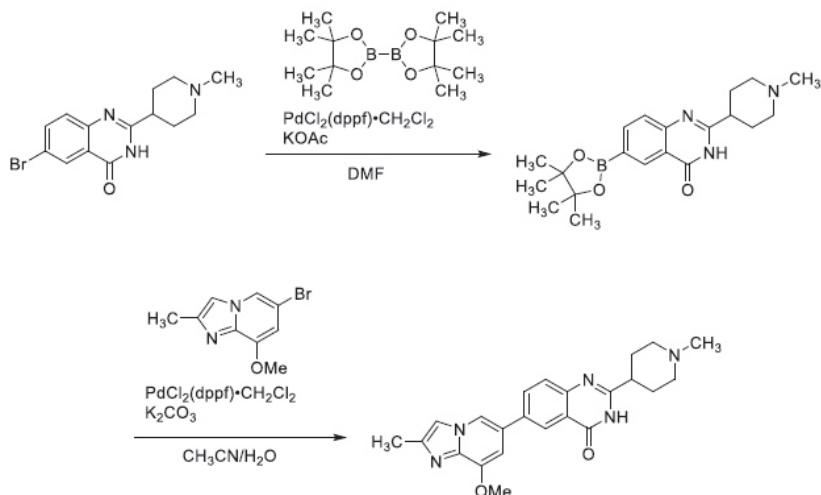
(A) 6-bromo-8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina



Se calentó una mezcla de 4-bromo-2-metoxi-2-aminopiridina (2,0 g), cloroacetona (2,3 mL) y etanol (15 ml) a reflujo durante 48 horas, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Se agregó acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al sólido restante. Después de separar la capa orgánica, deshidratarla con sulfato de sodio anhidro y destilar los componentes volátiles a presión reducida, el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1,3 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,41 (3H, s), 3,97 (3H, s), 6,47 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,79 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241,0.

(B) 6-(8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona

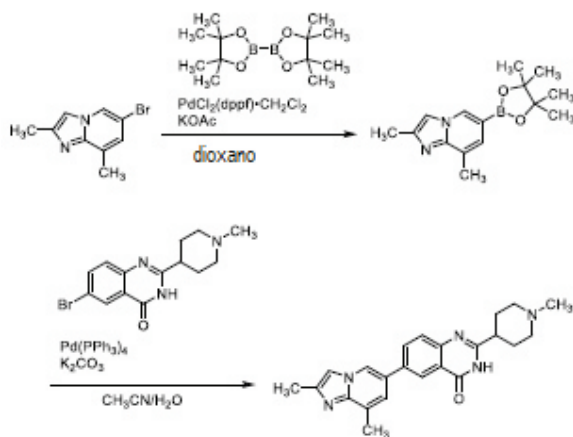


Después de agregar bis(pinacolato)diboro (316 mg) a una mezcla de 6-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona (200 mg) y DMF (8 ml), se realizó desgasificación con nitrógeno durante 10 minutos, se agregó aducto de dicloruro de [1, 1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) diclorometano (25,3 mg) y acetato de potasio (183 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente, se agregó THF (15 ml) y se mezcló, la materia sólida se retiró mediante filtración, y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Al sólido restante se agregó 6-bromo-8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (183 mg) y acetonitrilo/agua (12,5 ml) y se mezcló. Además, se agregó carbonato de potasio (148 mg) y después de desgasificar con argón durante 20 minutos, se agregó adicionalmente tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (62 mg) y se mezcló. Después de agitar la mezcla resultante 100 °C durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite para retirar sólidos. Los componentes volátiles se destilaron del filtrado obtenido a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante HPLC preparativa (C18, fase móvil: solución acuosa 20 mM de carbonato de amonio/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (25 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,95-2,05 (4H, m), 2,15-2,20 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,59-2,68 (1H, m), 3,04 (2H, d, $J = 11,5\text{Hz}$), 4,08 (3H, s), 6,97 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,75 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 8,09 (1H, d, $J = 7,4\text{Hz}$), 8,33 (1H, s), 8,41 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404,3.

Ejemplo práctico 23

6-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agregó bis(pinacolato)diboro (339 mg) a una mezcla de 6-bromo-2,8-dimetilimidazol[1,2-a] piridina (150 mg) y 1,4-dioxano (5 mL); después de desgasificar con nitrógeno durante 10 minutos, se agregó adicionalmente aducto de dicloruro de [1'1'-bis(difenilfsfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (27,2 mg) y acetato de potasio (197 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a $100\text{ }^\circ\text{C}$. Después de enfriar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente, se agregó THF (15 ml), los sólidos se retiraron mediante filtración y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Al sólido restante se agregó 6-bromo-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4-(3H)-ona (183 mg), acetonitrilo (12 ml) y agua (0,5 ml) y se mezcló. Después de agregar carbonato de potasio (155 mg) y desgasificar con argón durante 20 minutos, se agregó adicionalmente tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (65 mg). La mezcla resultante se agitó a $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16

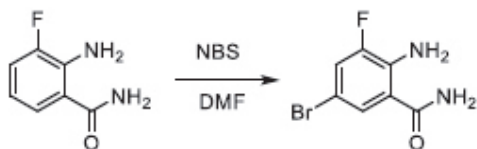
horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite para retirar los sólidos. Los componentes volátiles se destilaron del filtrado obtenido a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante HPLC preparativa (C18, fase móvil: solución acuosa 20 mM de carbonato de amonio/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (40 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,97-2,02 (4H, m), 2,11-2,23 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,58-2,61 (4H, m), 3,03 (2H, d, $J = 11,5\text{Hz}$), 7,40 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,72 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 8,04 (1H, dd, $J = 8,6, 22\text{Hz}$), 8,35 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 8,54 (1H, s), MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388,1.

Ejemplo práctico 24

8-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4-(3H)-ona

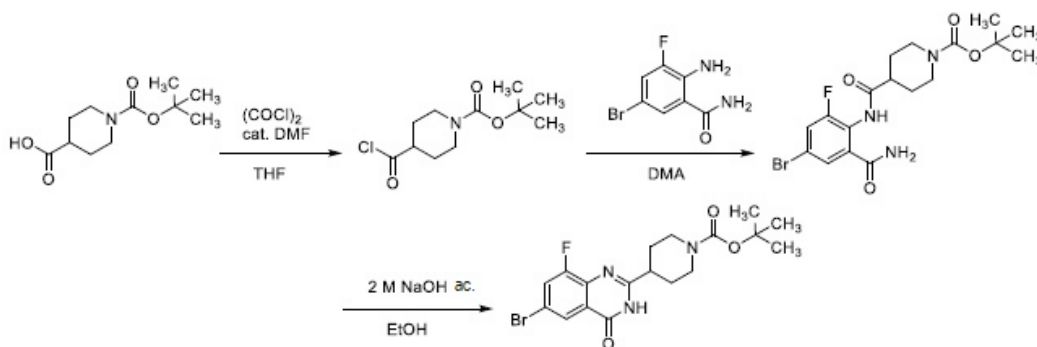
(A) 2-amino-5-bromo-3-fluorobenzamida



Se agregó N-bromosuccinimida (4,9 g) a una mezcla de 2-amino-3-fluorobenzamida (4,0 g) y DMF (24 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio y luego salmuera saturada, para luego deshidratar el producto con sulfato de magnesio anhidro, y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (4,24 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,64 (2H, s), 7,31-7,49 (2H, m), 7,62 (1H, t, $J = 1,7\text{Hz}$), 7,97 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233,1.

(B) 4-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

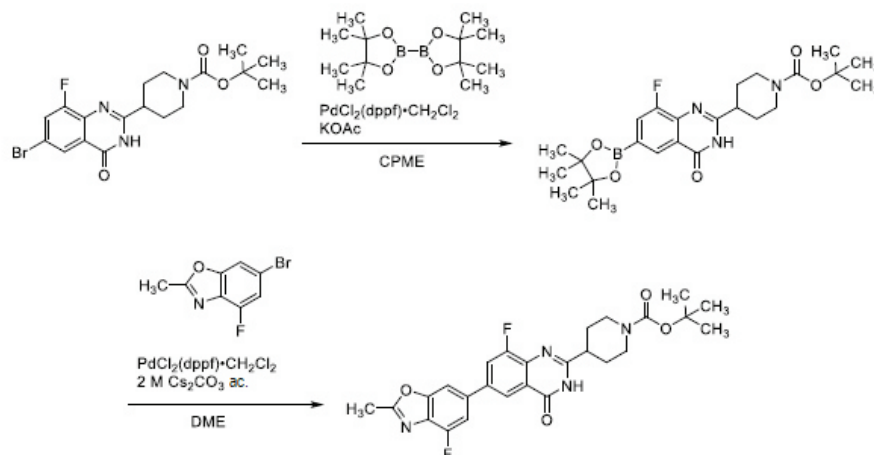


Se agregó DMF (9,97 μ L) a una mezcla de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (3,54 g), cloruro de oxalilo (3,38 ml) y THF (30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Se agregó 2-amino-5-bromo-3-fluorobenzamida (3,0 g) al sólido restante y la mezcla de DMA (30 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF (2/1). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se lavó con diisopropiléter, se agregó etanol (60 mL) al sólido obtenido, se mezcló la mezcla, se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (12,9 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se realizó neutralización mediante la adición de ácido clorhídrico 2,0 M (10 ml), el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con etanol/agua (1/1, 10 ml) para obtener el compuesto del título (4,80 g).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,41 (9H, s), 1,64 (2H, d, J = 9,1 Hz), 1,89 (2H, d, J = 11,7Hz), 2,68-2,92 (3H, m), 4,05 (2H, d, J) = 11,7Hz), 7,91-8,08 (2H, m), 12,55 (1H, brs). MS: [M+H]⁺ 448,2.

(C) 4-(8-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4-oxo-3,4-diidroquinazolin-2-il)

piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

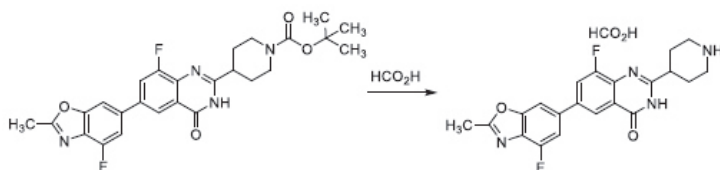


Se agitó una mezcla de 4-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg), bis(pinacolato)diboro (572 mg), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (77 mg), acetato de potasio (368 mg) y ciclopropil metil éter (5 mL) bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 40 minutos. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó THF y la mezcla se filtró a través de Celite para retirar sólidos y luego los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Al sólido restante, se agregó 6-bromo-4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol (432 mg), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (77 mg), solución acuosa de carbonato de cesio 2,0 M (1,88 ml) y 1,2-dimetoxietano (18 ml), y se mezcló. Luego la mezcla se agitó a 130 °C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Después de purificar la mezcla mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), el sólido obtenido se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (690 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,43 (9H, s), 1,59-1,76 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 2,68 (3H,

s), 2,73-2,90 (3H, m), 4,00-4,12 (2H, m), 7,72 (1 H, dd, $J = 11,7, 1,1$ Hz), 8,06 (1 H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,14 (1 H, dd, $J = 11,9, 2,1$ Hz), 8,22 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz), 12,49 (1 H, brs). MS: $[M+H]^+$ 497,3.

(D) Formiato de
8-metil-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(piperidin-4-il)quinazolin-4-(3*H*)-ona



Se agitó una mezcla de 4-(8-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (690 mg) y ácido fórmico (3 mL) a 70 °C durante 10 minutos y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (615 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,90-2,09 (4H, m), 2,68 (3H, s), 2,78-2,93 (3H, m), 3,30 (2H, d, $J = 12,5$ Hz), 7,73 (1 H, dd, $J = 11, 5, 1,3$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,16 (1H, dd, $J = 11,9, 2,1$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,30 (2H, s). MS: $[M-\text{HCOOH}+H]^+$ 397,3

(E)
8-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4-(3*H*)-ona



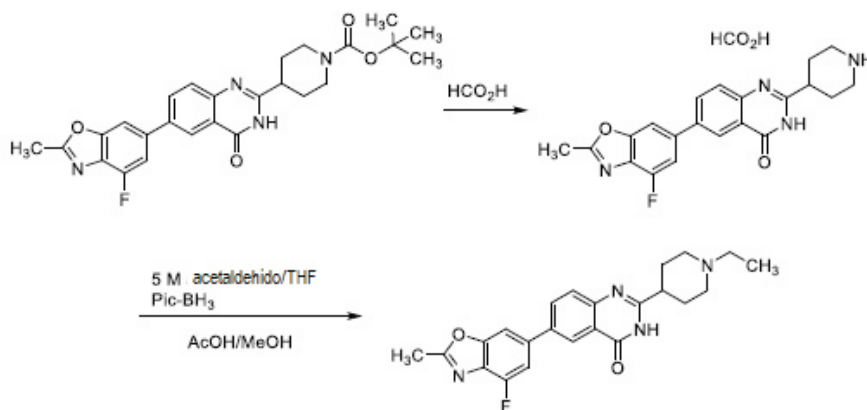
Se agregó complejo bolano-2-picolina (121 mg) a una mezcla de formiato de

8-metil-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(piperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona (200 mg), solución acuosa de formaldehído 37 % (0,147 mL), metanol (1,0 ml) y ácido acético (0,5 ml); después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Después de purificar el sólido restante con cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo/diisopropiléter para obtener el compuesto del título (100 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,79-1,96 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,54-2,62 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,87 (2H, d, $J = 10,6\text{Hz}$), 7,72 (1H, dd, $J = 11,7, 1,5\text{Hz}$), 8,05 (1 H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 8,14 (1H, dd, $J = 11,9, 2,1\text{Hz}$), 8,21 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$), 12,42 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411,3.

Ejemplo práctico 25

2-(1-etilpiperidin-4-il)-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agitó una mezcla de 4-(6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (149 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 70 °C durante 20 minutos y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó metanol (1,5 ml) y ácido acético (0,1 ml), y se mezcló; adicionalmente, se agregó complejo

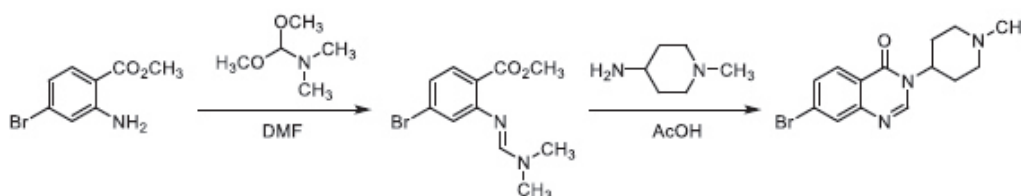
borano-2-picolina (50 mg) y solución 5,0 M acetaldehído/THF (0,19 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con etanol/diisopropiléter (1/1) para obtener el compuesto del título (17,5 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,02 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,70-1,99 (6H, m), 2,34 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,67 (4H, s), 2,97 (2H, d, $J = 10,2\text{Hz}$), 7,62-7,74 (2H, m), 8,00 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 8,18 (1H, dd, $J = 8,5, 2,5\text{Hz}$), 8,37 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 12,24 (1H, brs), MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,3.

Ejemplo práctico 26

7-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona

(A) 7-bromo-3-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona

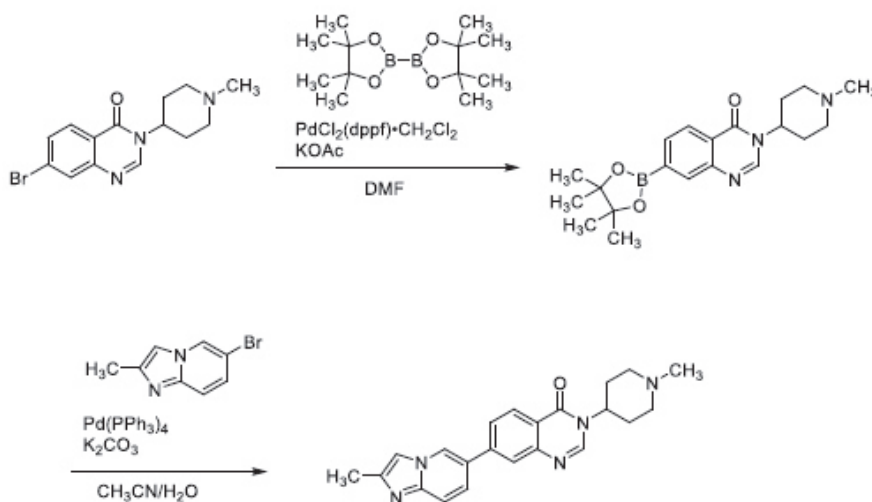


Se agitó una mezcla de 2-amino-4-bromometil benzoato (2,0 g), 1,1-dimetoxi N,N-dimetilmetanamina (3,2 ml) y DMF (10 ml) a 110 °C durante 2 horas; luego se agregó agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se drenó sobre sulfato de sodio anhidro y los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. Se agregó ácido acético (15 ml) y 1-metilpiperidin-4-amina (1,2 g) al sólido restante, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Se agregó una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al sólido restante con enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con metanol/diclorometano al 10 %. Se separó la capa

orgánica, se lavó con salmuera saturada, se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (1,0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,76-1,79 (2H, m), 2,00-2,10 (4H, m), 2,21 (3H, s), 2,89-2,92 (2H, m), 4,51-4,57 (1H, m), 7,71 (1H, dd, $J = 8,5, 1,8\text{Hz}$), 7,89 (1H, d, $J = 1,7\text{Hz}$), 8,07 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 8,51 (1H, s), MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,2.

(B) 7-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agregó acetato de potasio (274 mg) a una mezcla de 7-bromo-3-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4-(3H)-ona (300 mg), bis(pinacolato)diboro (473 mg) y DMF (10 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 minutos. Además, se agregó aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (38 mg), la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas y se filtró a través de Celite para retirar sólidos, y luego el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener un producto bruto. Al producto bruto obtenido se agregó 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (296 mg), acetonitrilo (12 ml) y agua (0,5 ml) y se mezcló. Adicionalmente, se agregó carbonato de potasio (260 mg) y la

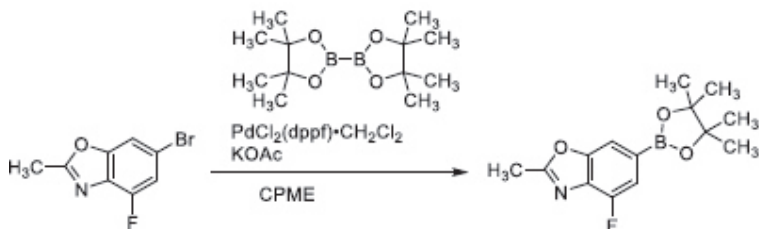
mezcla se desgasificó con argón durante 20 minutos. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (108 mg) a la mezcla obtenida, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de filtrar con Celite para retirar sólidos, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (70 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,80-1,84 (2H, m), 2,05-2,15 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,94-2,97 (2H, m), 4,54-4,65 (1H, m), 7,55 (1H, d, $J = 9,3\text{Hz}$), 7,67 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,73 (1H, s), 7,90 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,99 (1H, s), 8,23 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 8,51 (1H, s), 9,07 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,2.

Ejemplo práctico 27

2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)quinazolin-4(3H)-ona

(A) 4-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol

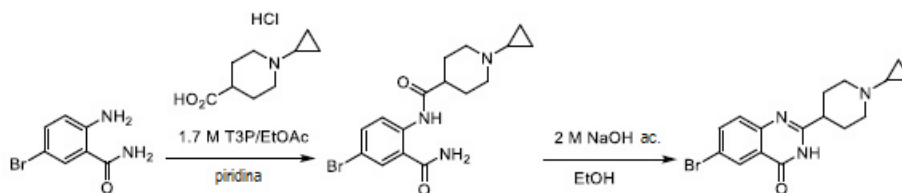


Se agitó una mezcla de 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol (3,00 g), bis(pinacolato)diboro (3,97g), acetato de potasio (2,56g), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (0,533 g) y ciclopentilmetil éter (30 ml) a 120 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno, se agregó agua, la mezcla se filtró para retirar sólidos, y luego el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y el sólido obtenido se lavó con etanol/agua (1/1) para obtener el compuesto del título (3,60 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,32 (1 2H, s), 2,66 (3H, s), 7,36 (1H, d, $J = 10,2\text{Hz}$), 7,72 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278,0.

(B) 6-bromo-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)quinazolin-4-(3H)-ona

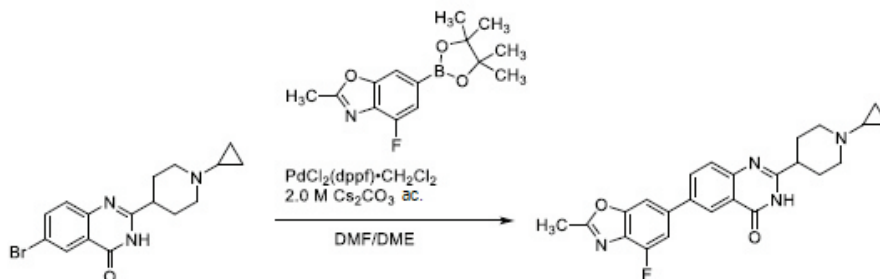


Se agregó solución 1,7 M de anhídrido de propilfosfonato/acetato de etilo (3,56 mL) a una mezcla de 2-amino-5-bromobenzamida (1,00g), 1-ciclopropilpiperidin-4-carboxilato (1,15 g) y piridina (8 mL); después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida, y se agregó acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al sólido restante. Después de separar la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Se agregó etanol (20 ml) al sólido restante y se mezcló; luego se agregó adicionalmente una solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0M (4,65 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se neutralizó con ácido clorhídrico 2,0 M y se filtró para aislar el precipitado para obtener el compuesto del título (1,14g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,20-0,50 (4H, m), 1,59-1,79 (3H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,20 (2H, t, $J = 10,6\text{Hz}$), 3,01 (2H, d, $J = 11,3\text{ Hz}$), 7,53 (1H, d, $J = 9,1\text{ Hz}$), 7,90 (1H, dd, $J =$

8,7, 2,3Hz), 8,14 (1 H, d, J = 2,3Hz), 12,32 (1H), brs). MS: $[M+H]^+$ 348,2.

(C) 2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)quinazolin-4-(3H)-ona



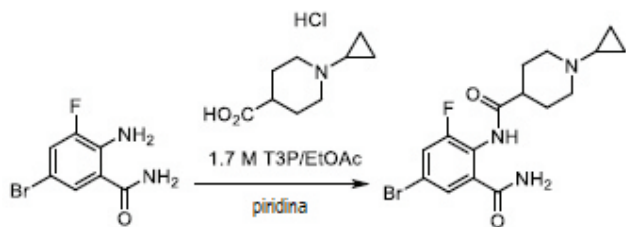
Se agitó una mezcla de 6-bromo-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-quinazolin-4-(3H)-ona (100 mg), 4-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol (95 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (12 mg), solución acuosa de carbonato de cesio 2,0M (0,29 ml), DME (3 mL) y DMF (3 ml) bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 90 minutos; después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se disolvió en ácido acético/metanol, se filtró a través de Celite para retirar el sólido, y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. El sólido restante se lavó con metanol para obtener el compuesto del título (50 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,31 (2H, d, J = 3,0Hz), 0,43 (2H, d, J = 4,2Hz), 1,60-1,89 (5H, m), 2,14-2,31 (2H, m), 2,55-2,73 (4H, m), 3,04 (2H, d, J = 11,7Hz), 7,59-7,74 (2H, m), 7,99 (1H, s), 8,17 (1H, dd, J = 87, 2,3Hz), 8,37 (1H, d, J = 1,9Hz), 12,21 (1H, brs). MS: $[M+H]^+$ 419,3.

Ejemplo práctico 28

2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)quinazolin-4-(3H)-ona

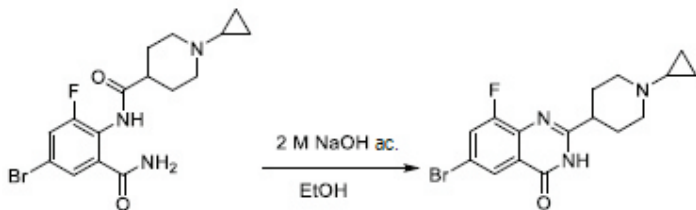
(A) N-(4-bromo-2-carbamoil-6-fluorofenil)-1-ciclopropilpiperidin-4-carboxamida



Se agitó una mezcla de 2-amino-5-bromo-3-fluorobenzamida (2,3 g), clorhidrato de ácido 1-ciclopropilpiperidin-4-carboxílico (3,05 g), solución 1,7 M de anhídrido propilfosfónico/acetato de etilo (23,2 ml) y piridina (48 ml) a temperatura ambiente durante 5 horas; después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al sólido restante. Después de separar la capa orgánica, la mezcla se lavó con agua, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida, y el sólido restante se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (1,84g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,24-0,32 (2H, m), 0,36-0,44 (2H, m), 1,43-1,63 (3H, m), 1,74 (2H, d, $J = 11,7\text{Hz}$), 2,15 (2H, t, $J = 11,1\text{ Hz}$), 2,30-2,42 (1H, m), 2,94 (2H, d, $J = 11,5\text{Hz}$), 7,53 (1H, s), 7,57 (1H, brs), 7,69 (1H, d, $J = 9,4\text{Hz}$), 7,88 (1H, brs), 9,53 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384,2.

(B) 6-bromo-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)quinazolin-4-(3H)-ona



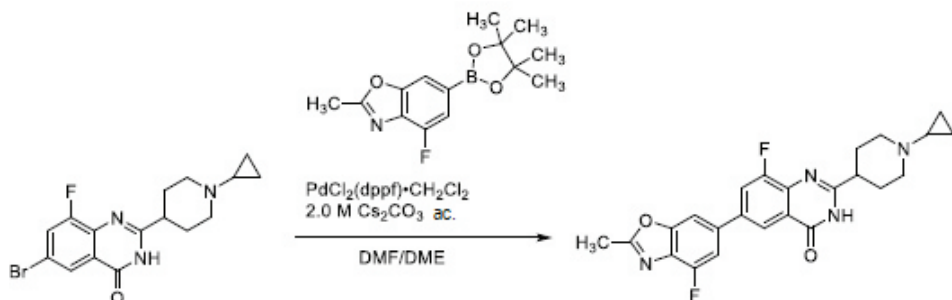
Se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (4,79 mL) a una mezcla de N-(4-bromo-2-carbamoyl-6-fluorofenil)-1-ciclopropilpiperidin-4-carboxamida (1,84 g) y etanol (20 ml) a temperatura ambiente; después de agitar a temperatura ambiente durante una hora,

la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1,0 M. El precipitado se aisló mediante filtración para obtener el compuesto del título (1,50 g).

MS: $[M+H]^+$ 366,2.

(C)

2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)quinazolin-4-(3H)-ona



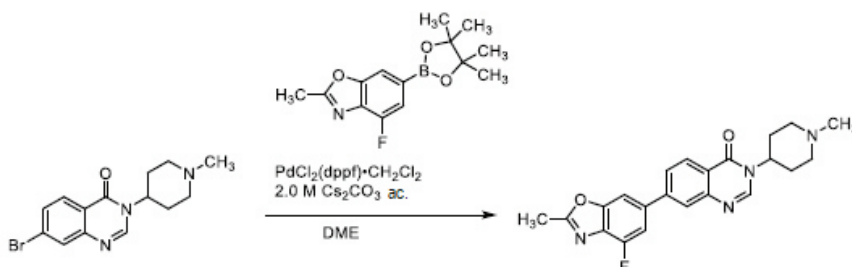
Se agitó una mezcla de 6-bromo-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (100 mg), 4-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol (91 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (11 mg), solución acuosa de carbonato de cesio 2,0M (0,27 mL), DME (3 ml) y DMF (3 ml) bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 50 minutos; después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se disolvió en ácido acético/metanol, se filtró a través de Celite para retirar el sólido, y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. El sólido restante se lavó con metanol para obtener el compuesto del título (50 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,2 6-0,35 (2H, m), 0,39-0,48 (2H, m), 1,59-1,94 (5H, m), 2,15-2,29 (2H, m), 2,55-2,72 (4H, m), 3,04 (2H, d, $J = 11,3\text{Hz}$), 7,71 (1H, dd, $J = 11,5, 1,3\text{Hz}$),

8,04 (1H, d, J = 1,1Hz), 8,12 (1H, dd, J = 11, 7, 2,3Hz), 8,20 (1H, d, J = 1,9Hz), 12,41 (1H, brs). MS: $[M+H]^+$ 437,3

Ejemplo práctico 29

7-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-3-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona



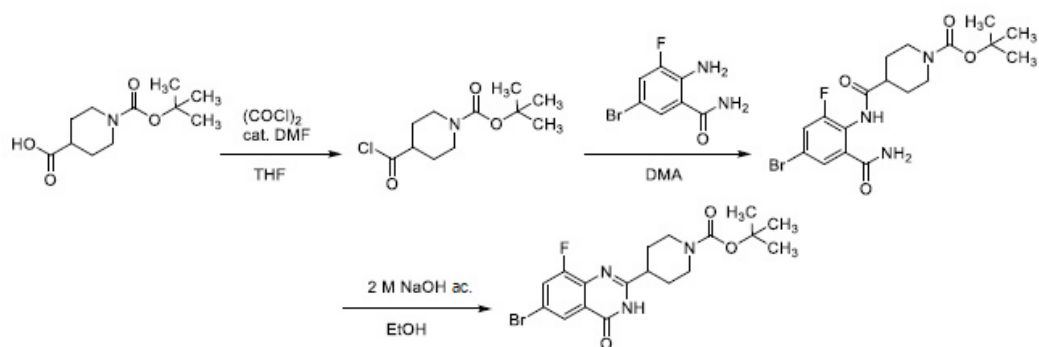
Se agitó una mezcla de 7-bromo-3-(1-metilpiperidin-4-il)-quinazolin-4(3H)-ona (50 mg), 4-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol (155 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (19 mg), solución acuosa de carbonato de cesio 2,0M (0,466 ml) y DME (4 mL) a 130 °C durante 50 minutos bajo irradiación de microondas y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano). El sólido obtenido se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (87 mg).

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,81 (2H, d, J = 11,0Hz), 2,00-2,17 (4H, m), 2,23 (3H, d, J = 1,1Hz), 2,68 (3H, d, J = 1,5Hz), 2,93 (2H, d, J = 9,4 Hz), 4,51-4,66 (1H, m), 7,72-7,79 (1H, m), 7,93-7,99 (1H, m), 8,06 (1H, s), 8,09 (1H, t, J = 1,5Hz), 8,22 (1H, dd, J = 8, 3, 1,1Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,5Hz). MS: $[M+H]^+$ 393,3.

Ejemplo práctico 30

8-fluoro-6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona

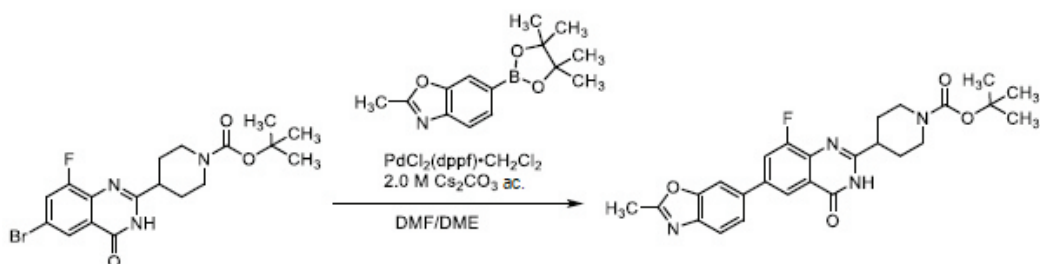
(A) 4-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se agregó DMF (9,97 μ L) a una mezcla de ácido 1-(terc-butiloxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (3,54 g), cloruro de oxalilo (3,38 ml) y THF (30 ml) a temperatura ambiente; después de agitar durante 2 horas, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Se agregó DMA (30 ml) al sólido restante y se mezcló; adicionalmente, se agregó 2-amino-5-bromo-3-fluorobenzamida (3,0 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla obtenida, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se lavó con diisopropiléter, se agregó etanol (60 mL) y se mezcló. Se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (12,9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionalmente, se agregó ácido clorhídrico 2,0M (10 ml) para neutralizar la mezcla, y la mezcla se filtró para aislar el precipitado. El sólido obtenido se lavó con etanol/agua (1/1) para obtener el compuesto del título (4,8 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,41 (9H, s), 1,64 (2H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 1,89 (2H, d, $J = 11,7\text{Hz}$), 2,68-2,92 (3H, m), 4,05 (2H, d, $J = 11,7\text{ Hz}$), 7,91-8,08 (2H, m), 12,55 (1H, brs)

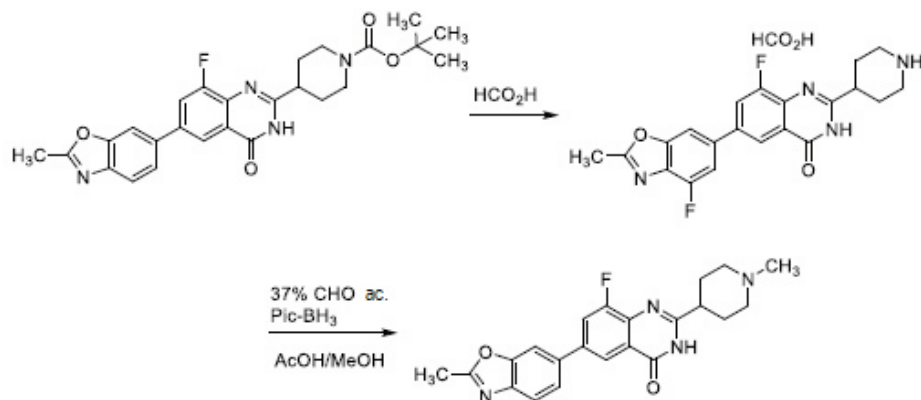
(B) 4-(8-fluoro-6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Después de agitar una mezcla de 4-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol (292 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (38 mg), solución acuosa de carbonato de cesio 2,0M (0,94ml), DME (3 ml) y DMF (3 ml) a 130 °C durante 50 minutos bajo irradiación de microondas, se agregó agua y se filtró para aislar el precipitado. Después de disolver el sólido obtenido en ácido acético/metanol y filtrar con Celite para retirar el sólido, los componentes volátiles se destilaron del filtrado obtenido a presión reducida, y el sólido restante se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (122 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,43 (9H, s), 1,58-1,79 (2H, m), 1,87-1,99 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,72-2,94 (3H, m), 4,07 (2H, d, $J = 11,3\text{Hz}$), 7,76 (2H, s), 8,02-8,29 (3H, m). 12,45 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,3.

(C) 8-fluoro-6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona

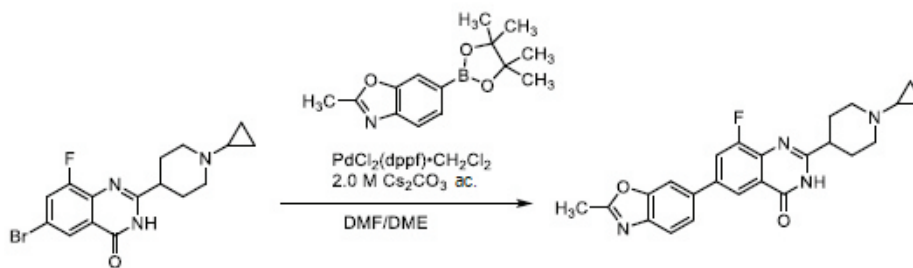


Se agitó una mezcla de 4-(8-fluoro-6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 60°C durante 10 minutos y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Se agregó metanol (1,0 ml), ácido acético (0,5 ml) y una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,081 ml) al sólido restante y se mezcló. Adicionalmente, se agregó complejo borano-bis-picolina (67 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (70 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,78-1,97 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,53-2,61 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,87 (2H, d, $J = 10,2\text{Hz}$), 7,74-777 (2H, s m), 8,06-8,15 (2H, m), 8,19 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$), 12,43 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,3.

Ejemplo práctico 31

2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agitó una mezcla de 6-bromo-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-8-fluoroquinazolin-4-(3H)-ona (200 mg), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol (156mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (22 mg), solución acuosa de carbonato de cesio 2,0M (0,55 ml), DME (2 mL) y DMF (2 ml) bajo irradiación de

microondas a 130 °C durante 30 minutos; después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó agua (1,5 ml) y el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con etanol/agua (1/1). El sólido obtenido se disolvió en ácido acético (1 mL), se agregó carbón activado (90 mg), y el sólido se filtró para retirar el sólido. El filtrado obtenido se extrajo con ácido acético/metanol (1/1), y los componentes volátiles se destilaron de la capa orgánica obtenida a presión reducida. El sólido restante se lavó con etanol para obtener el compuesto del título (1 44 mg).

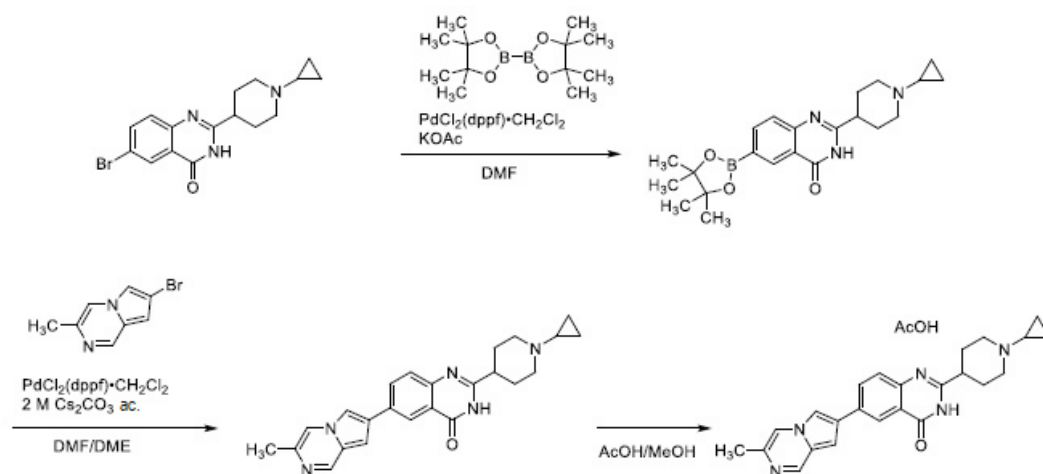
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,26-0,36 (2H, m), 0,36-0,48 (2H, m), 1,58-1,97 (5H, m), 2,14-2,30 (2H, m), 2,55-2,76 (4H, m), 3,04 (2H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 7,75 (2H, s), 8,06-8,15 (2H, m), 8,18 (1H, d, $J = 1,9\text{ Hz}$), 12,38 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419,3.

Ejemplo práctico 32

Acetato

de

2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agitó una mezcla de 6-bromo-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-quinazolin-4-(3H)-ona (200 mg), bis(pinacolato)diboro (175 mg), acetato de potasio (113 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (23 mg), ciclopentil metil éter (3

mL) y DMF (2 ml) a 130 °C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. El sólido obtenido mediante filtración con Celite se lavó con acetato de etilo, la solución de lavado se mezcló con el filtrado, y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó 7-bromo-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazina (1 20 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (23 mg), solución acuosa de carbonato de cesio 2,0 M (0,57 ml), DME (3 mL) y DMF (3 ml) y se mezcló. La mezcla se agitó a 130 °C durante 50 minutos bajo irradiación de microondas, se agregó agua a la mezcla a temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtró para aislar y se disolvió en ácido acético/metanol. El sólido se retiró mediante filtración a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida y el sólido restante se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (2 mg).

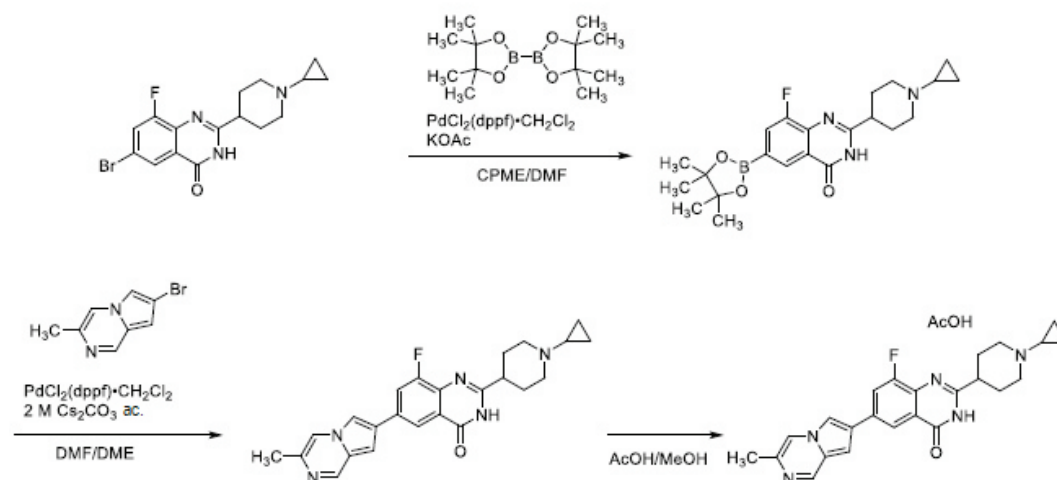
MS: $[M-CH_3COOH+H]^+$ 400,4.

Ejemplo práctico 33

Acetato

de

2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agitó una mezcla de 6-bromo-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

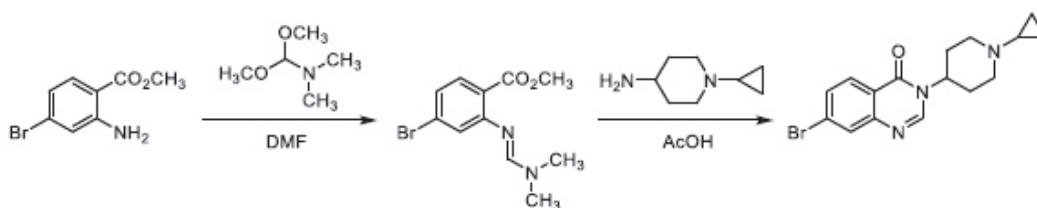
(250 mg), bis(pinacolato)diboro (208 mg), acetato de potasio (134 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (28 mg), ciclopentil metil éter (3 mL) y DMF (2 ml) a 130 °C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. El sólido obtenido mediante filtración con Celite se lavó con acetato de etilo, la solución de lavado se mezcló con el filtrado, y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó 7-bromo-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazina (144 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (28 mg), solución acuosa de carbonato de cesio 2,0 M (0,68 ml), DME (3 ml) y DMF (3 ml) y se mezcló, y la mezcla se agitó a 130 °C durante 50 minutos bajo irradiación de microondas. Se agregó agua a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y la mezcla se filtró para aislar el precipitado. El sólido obtenido se disolvió en ácido acético/metanol, se filtró a través de Celite para retirar el sólido, y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (21 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,27-0,35 (2H, m), 0,40-0,47 (2H, m), 1,63 (1H, d, J = 34Hz), 1,71-1,82 (2H, m), 1,82-1,92 (5H, m), 2,22 (2H, s), 2,32 (3H, s), 2,54-2,68 (1H, m), 3,03 (2H, d, J = 11,3Hz), 7,29 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,09 (1H), dd, J = 11,7, 1,9Hz), 8,19 (1H, d, J = 1,5Hz), 8,28 (1H, s), 8,77 (1H, s). MS: [M-CH₃COOH+H]⁺ 418,3.

Ejemplo práctico 34

3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)quinazolin-4(3H)-ona

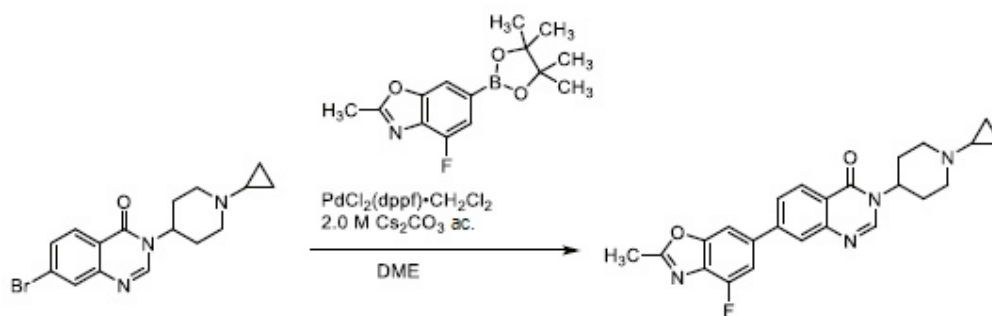
(A) 7-bromo-3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)quinazolin-4-(3H)-ona



Se agitó una mezcla de 2-amino-4-bromobenzoato (530 mg), 1,1-dimetoxi N,N-dimetilmetanamina (755 mg) y DMF (5 ml) a 100 °C durante 2 horas, se agregó agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. Se agregó ácido acético (10 ml) y 1-ciclopropilpiperidin-4-amina (485 mg) al sólido restante, la mezcla se agitó a 120 °C durante 1 hora, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El sólido obtenido se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (360 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,28-0,35 (2H, m), 0,41-0,49 (2H, m), 1,69 (1H, dt, $J = 6,6, 3,1\text{Hz}$), 1,78 (2H, d, $J = 11,3\text{Hz}$), 1,92-2,07 (2H, m), 2,27-2,39 (2H, m), 3,08 (2H, d, $J = 11, 3\text{Hz}$), 4,60 (1 H, tt, $J = 12,2, 3,8\text{Hz}$), 7,71 (1H, dd, $J = 8,5, 2,1\text{Hz}$), 7,89 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$), 8,07 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 8,49 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348,2.

(B) 3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)quinazolin-4(3H)-ona

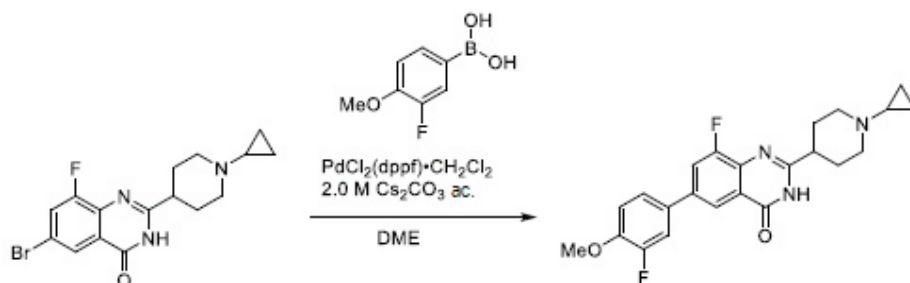


Se agitó una mezcla de (7-bromo-3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)quinazolin-4-(3H)-ona (200 mg), 4-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol (191 mg), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio con diclorometano (23,45 mg), solución acuosa de carbonato de cesio 2,0 M (0,574 ml) y DME (5 ml) bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos; después de enfriar hasta temperatura ambiente, se aisló el precipitado mediante filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se disolvió en ácido acético/metanol y se filtró a través de Celite para retirar el sólido. Los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida y el sólido restante se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (123 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,29-0,37 (2H, m), 0,42-0,50 (2H, m), 1,66-1,75 (1H, m), 1,81 (2H, d, $J = 10,2\text{Hz}$), 1,94-2,11 (2H, m), 2,30- 2,42 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,10 (2H, d, $J = 11,7\text{ Hz}$), 4,58 -4,73 (1H, m), 7,75 (1H, dd, $J = 11,5, 1,3\text{ Hz}$) , 7,95 (1H, dd, $J = 8,3, 1,9\text{Hz}$), 8,06 (2H, dd, $J = 11,7, 15\text{Hz}$), 8,22 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 8,50 (1H, s) .MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419,3.

Ejemplo práctico 35

2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona



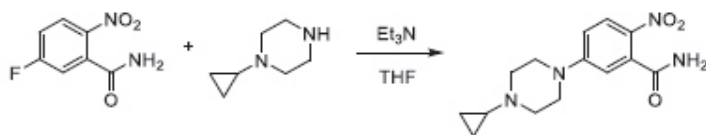
Se agitó una mezcla de 6-bromo-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (100 mg), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (56 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (11 mg), solución acuosa de carbonato de cesio 2,0 M (0,27 ml) y DME (4 ml) bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos; después de enfriar hasta temperatura ambiente, se aisló el precipitado mediante filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se disolvió en ácido acético/metanol, se filtró a través de Celite para retirar el sólido, y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. El sólido restante se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (54 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,26-0,34 (2H, m), 0,38-0,46 (2H, m), 1,59-1,93 (5H, m), 2,15-2,29 (2H, m), 2,54-2,67 (1H, m), 3,03 (2H, m) d, $J = 11,3\text{Hz}$, 3,90 (3H, s), 7,27 (1H, t, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,57-7,64 (1H, m), 7,72 (1H, dd, $J = 13,2, 2,3\text{Hz}$), 8,01 (1H, dd, $J = 11,9, 2,1\text{Hz}$), 8,10 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$), 12,30 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412,3.

Ejemplo práctico 36

6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]piperazin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona

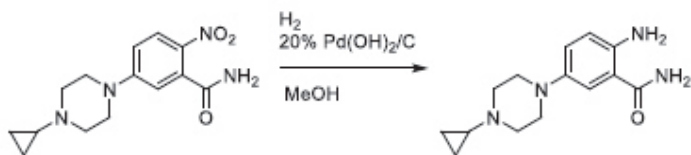
(A) 5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida



Se agitó una mezcla de 5-fluoro-2-nitrobenzamida (2,00 g), 1-ciclopropilpiperazina (1,44 g), trietilamina (5,00 ml) y THF (10 ml) a 60 °C durante la noche; después de destilar los componentes volátiles a presión reducida y lavar el sólido restante con acetato de etilo, el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,96 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,31–0,40 (2H, m), 0,41–0,50 (2H, m), 1,59–1,73 (1H, m), 2,56–2,69 (4H, m), 3,36–3,47 (4H, m), 6,85 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J = 9,4, 2,6$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J = 9,4$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291,3.

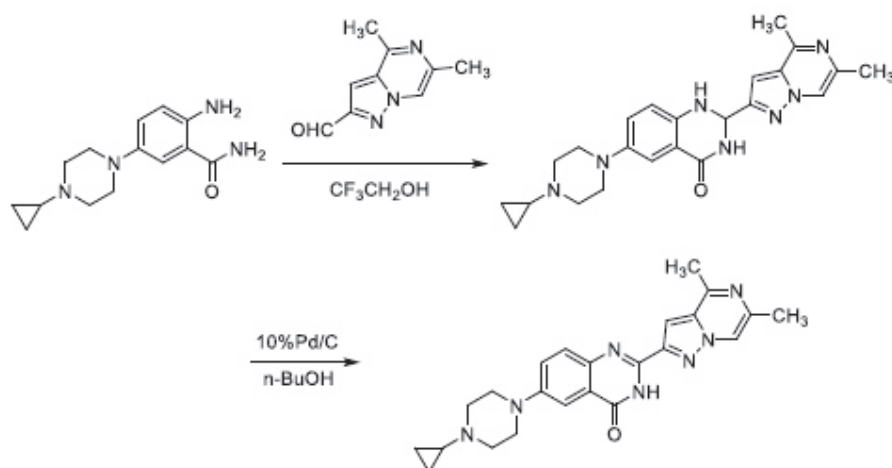
(B) 2-amino-5-(4-ciclopropilpiperadin-1-il)benzamida



Se agitó una mezcla de 5-(4-ciclopropilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzamida (2,96 g), hidróxido de paladio-carbón activado (paladio al 20 %) (300 mg) y metanol (100 mL) a presión normal y en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche, y luego el catalizador se retiró mediante filtración. Luego los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida y el sólido restante se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (2,03 g)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,27–0,36 (2H, m), 0,38–0,47 (2H, m), 1,59–1,69 (1H, m), 2,60–2,73 (4H, m), 2,83–2,99 (4H, m), 6,05 (2H, s), 6,60 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,88 (1H, dd, $J = 9,1, 3,0$ Hz), 7,00 (1H, brs), 7,04 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,72 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261,3.

(C) 6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



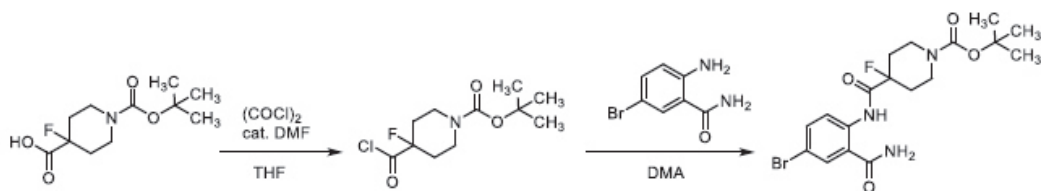
A una mezcla de 2-amino-5-(4-ciclopropilpiperadin-1-il)benzamida (200 mg) y 2,2,2-trifluoroetanol (5 mL) se agregó 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbaldehído (135 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en a 80 °C durante la noche. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y se agregó 1-butanol (5 mL) al sólido restante, seguido de mezcla. Luego se agregó adicionalmente paladio-carbón activado (paladio al 10 %) (40 mg) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 1 día. El catalizador se retiró de la mezcla obtenida mediante filtración a través de Celite y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Luego el sólido restante se lavó con etanol. El sólido obtenido se recrystalizó a partir de 1-butanol/acetato de etilo para obtener el compuesto del título (16,4 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,33–0,41 (2H, m), 0,41–0,51 (2H, m), 1,62–1,73 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,67–2,77 (7H, m), 3,19–3,30 (4H, m), 7,44 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,53–7,74 (3H, m), 8,49 (1H, s), 12,06 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,4.

Ejemplo práctico 37

2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona

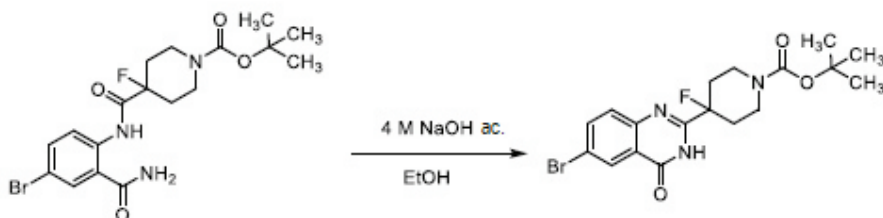
(A) 4-[(4-bromo-2-carbamoilfenil)carbamoil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico (2,0 g) y THF (40 mL) se agregó cloruro de oxalilo (2,1 mL) y DMF (0,57 mL), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó DMA (25 mL), seguido de mezcla, y se agregó adicionalmente 2-amino-5-bromobenzamida (1,56 g) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se agregó adicionalmente acetato de etilo (50 mL). El precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con éter dietílico, y luego el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (2,25 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,42 (9H, s), 1,80-2,09 (4H, m), 2,88-3,13 (2H, m), 3,90-3,99 (2H, m), 7,73 (1H, dd, $J = 8,9, 1,8$ Hz), 7,89 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,43 (1H, s), 8,49 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 12,49 (1H, d, $J = 5,1$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,9.

(B) 4-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

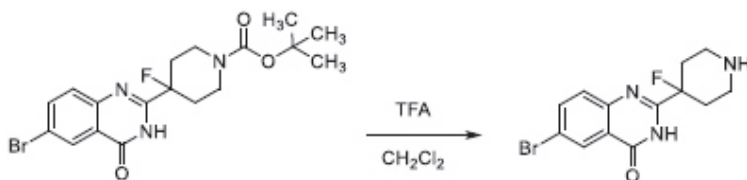


A una mezcla de 4-((4-bromo-2-carbamoylphenyl)carbamoyl)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,25 g) y etanol (40 ml) se agregó por goteo una solución acuosa de hidróxido de sodio 4,0M (3,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 3 horas y luego se neutralizó con ácido clorhídrico 2,0M; el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (1,8 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,42 (9H, s), 2,05-2,15 (4H, m), 3,05-3,19 (2H, m), 3,92-3,97 (2H, m), 7,61 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,96 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 8,20 (1H, s), 12,57 (1H, s).

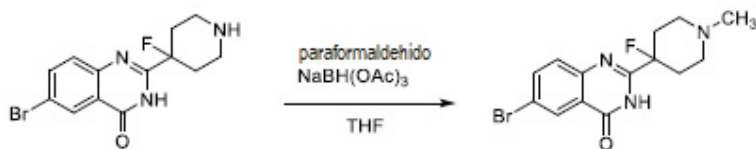
(C) 6-bromo-2-(4-fluoropiperidin-4-il)-quinazolin-4(3H)-ona



Se agregó ácido trifluoroacético (2,5 ml) a una mezcla de 4-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g) y diclorometano (15 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida, se agregó una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al sólido restante y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de deshidratar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,2 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,96-2,24 (4H, m), 2,81-2,86 (2H, m), 2,94-3,02 (2H, m), 7,59 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,90-7,96 (1H, m), 8,18 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326 2.

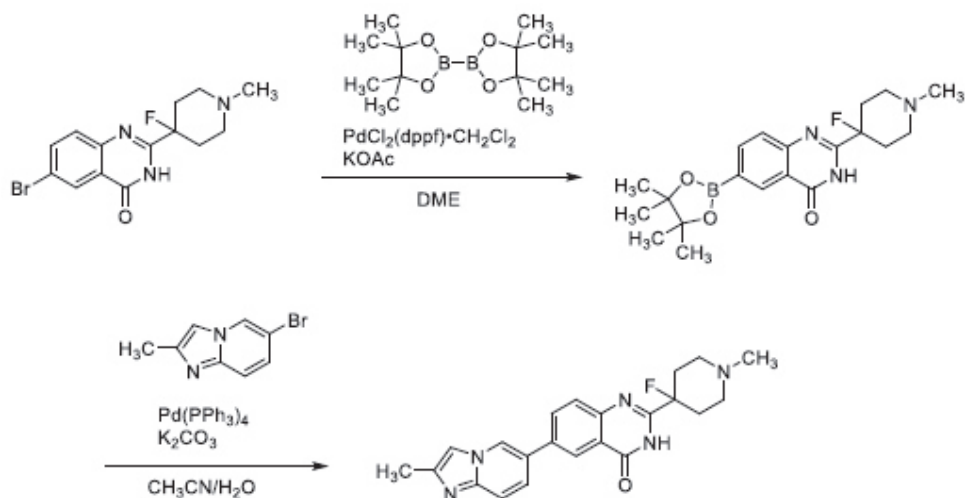
(D) 6-bromo-2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4-(3H)-ona



Se agregó paraformaldehído (1,38 g) a una mezcla de 6-bromo-2-(4-fluoropiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona (1,0 g) y THF (20 ml); la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, se agregó borohidruro de sodio (975 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución de lavado en la que los sólidos separados se lavaron con una solución al 10 % de metanol/diclorometano al filtrado obtenido mediante filtración de la mezcla obtenida con Celite. El filtrado obtenido se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (400 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,03-2,27 (9H, m), 2,71-2,80 (2H, m), 7,62 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,97 (1H, dd, $J = 8,6, 2,1\text{Hz}$), 8,20 (1H), d, $J = 1,9\text{Hz}$), 12,47 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340,1.

(E) 2- (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazol[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4-(3H)-ona

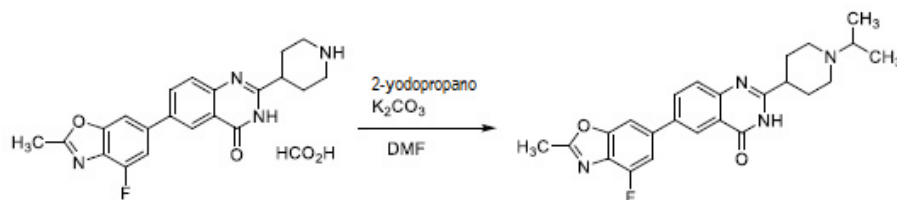


Se agregó acetato de potasio (173 mg) a una mezcla de 6-bromo-2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4-(3H)-ona (200 mg), bis(pinacolato)diboro (299 mg) y DMF (8 ml); después de desgasificar con argón durante 15 minutos, se agregó adicionalmente un aditivo con contenido de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (24,0 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. Después de agregar THF (15 ml) a la mezcla obtenida a temperatura ambiente, el sólido se retiró mediante filtración, y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Al sólido restante se agregó 6-bromo-2-metilimidazol[1,2-a]piridina (150 mg), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml) y se mezcló, y se agregó adicionalmente carbonato de potasio (198 mg). La mezcla resultante se desgasificó con argón durante 20 minutos, y luego se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (82,2 mg). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite para retirar sólidos. Los componentes volátiles se destilaron del filtrado obtenido a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (27,0 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,17-2,23 (2H, m), 2,35-2,61 (10H, m) 2,98-3,02 (2H, m), 7,56 (1H, d, $J = 9,3\text{Hz}$), 7,64-7,68 (2H, m), 7,81 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 8,11-8,16 (1H, m), 8,46 (1H, s), 8,77 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392,2.

Ejemplo práctico 38

6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona

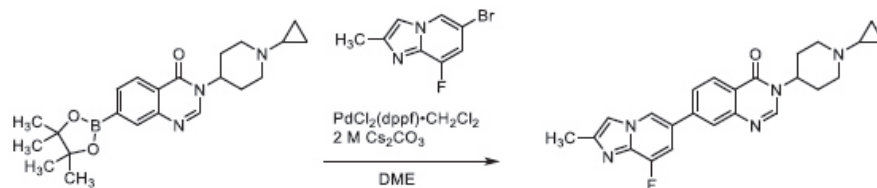


Se agitó una mezcla de 6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(piperidin-4-il)quinazolin-4-(3H)-ona sal de ácido fórmico (150 mg), 2-yodopropano (0,106 ml), carbonato de potasio (122 mg) y DMF (5 ml) a 60 °C durante 3 horas, se agregó adicionalmente agua (2,5 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se filtró para aislar el precipitado. El sólido obtenido se lavó con etanol/agua (1/1) y dimetilsulfóxido/etanol (1/1) para obtener el compuesto del título (74,5 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,99 (6H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 1,69-1,85 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 2,16 (2H, t, $J = 10,8\text{Hz}$), 2,53-2,60 (1H, m), 2,64-2,77 (4H, m), 2,84-2,95 (2H, m), 7,62-7,73 (2H, m), 7,99 (1H, s), 8,18 (1H, dd, $J = 8,4, 2,1\text{Hz}$), 8,37 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 12,20 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421,3.

Ejemplo práctico 39

3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agitó una mezcla de 3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (170 mg), 6-bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (108 mg), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio con diclorometano (17,6 mg), solución acuosa de carbonato de cesio 2,0M (0,43 ml) y DME (4 ml) bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos, luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo y gel de sílice, metanol/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (27,9 mg).

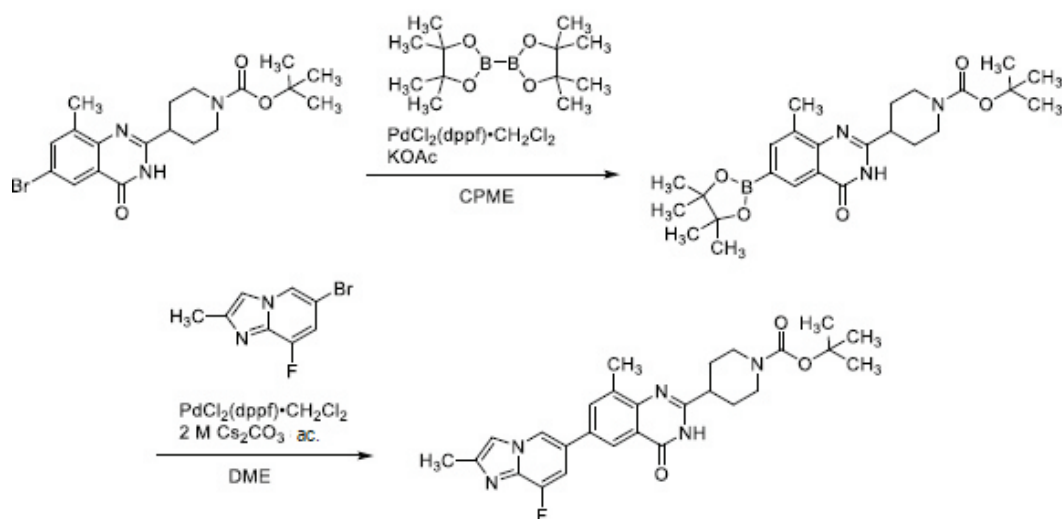
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,33 (2H, d, J = 2,4Hz), 0,46 (2H, d, J = 4,9Hz), 1,65-1,75 (1H, m), 1,81 (2H, d, J = 11,5Hz), 1,95-2,11 (2H, m), 2,27-2,42 (5H, m), 3,09 (2H, d, J = 11,1 Hz), 4,55-4,74 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,3Hz), 8,02 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 8,3Hz), 8,50 (1H, s), 8,99 (1H, s). MS: [M+H]⁺ 418,3.

Ejemplo práctico 40

2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

(A)

4-[6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

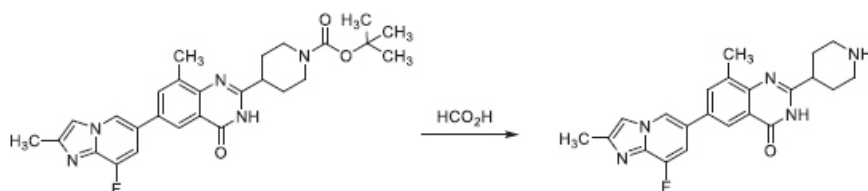


Se agitó una mezcla de 4-(6-bromo-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (629 mg), bis(pinacolato)diboro (416 mg), aducto de dicloruro de [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (61 mg), acetato de potasio (292 mg) y ciclopropil metil éter (5 mL) bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos; después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó adicionalmente THF, la mezcla se filtró a través de Celite para retirar sólidos, y los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida para obtener un producto bruto (1,02 g). Al producto bruto obtenido (699 mg), se agregó solución acuosa de carbonato de cesio 2,0M (1,49 ml), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (61 mg) y DME (10 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua, acetato de etilo y THF a la mezcla a temperatura ambiente, y después de la filtración para retirar insolubles, el filtrado obtenido se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo), y el sólido obtenido se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (632 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,43 (9H, s), 1,64-1,79 (2H, m), 1,93 (2H, d, $J = 10,6\text{Hz}$),

2,38 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,71-2,99 (3H, m), 3,99-4,13 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 12,6Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,8Hz), 8,04 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,91 (1H, s), 12,26 (1H, s). MS: $[M+H]^+$ 492,4.

(B) 6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-8-metil-2-(piperidin-4-il)quinazolin-4-(3H)-ona

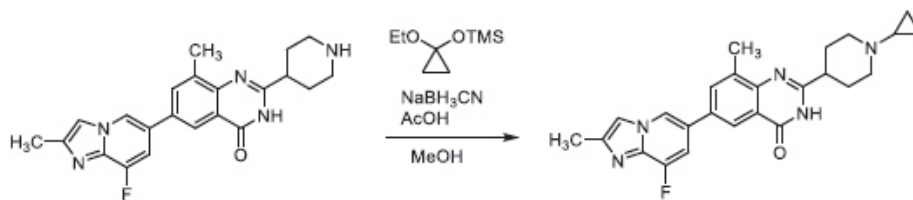


Se agitó una mezcla de 4-(6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (632 mg) y ácido fórmico (5 mL) a 70 °C durante 20 minutos y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (432 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,64-1,79 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,52-2,64 (5H, m), 2,64-2,77 (1H, m), 3,05 (2H, m) d, J = 12,1 Hz), 7,59 (1H, d, J = 12,6Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,6Hz), 8,04 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,90 (1H, s). MS: $[M+H]^+$ 392,3.

(C)

2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



Se agregó cianoborohidruro de sodio (128 mg) a una mezcla de

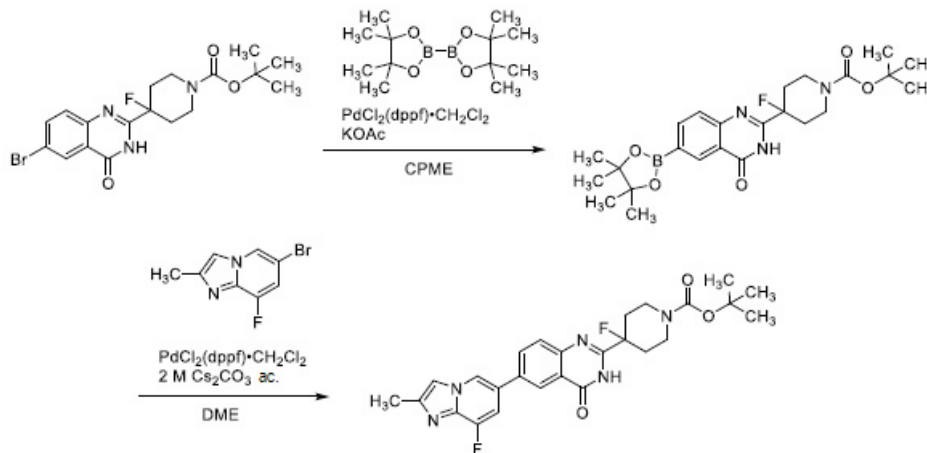
6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-8-metil-2-(piperidin-4-il)quinazolin-4-(3H)-ona (200 mg), ((1-etoxiciclopil)oxi) (trimetil)silano (514 ml), ácido acético (0,29 ml) y metanol (4 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. Después de filtrar para aislar el precipitado y lavar con metanol, el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano). Adicionalmente, el sólido obtenido se lavó con una solución mixta de etanol/agua (1/1) para obtener el compuesto del título (21 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,31 (2H, brs), 0,43 (2H, d, $J = 5,0\text{Hz}$), 1,64 (1 H, d, $J = 35\text{Hz}$), 1,70-1,84 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,23 (2H, t, $J = 10,7\text{Hz}$), 2,38 (3H, s), 2,58 (4H, s), 3,04 (2H, d, $J = 11,6\text{Hz}$), 7,59 (1H, d, $J = 12,6\text{Hz}$), 7,84 (1H, d, $J = 2,2\text{Hz}$), 8,03 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,90 (1H, s), 12,20 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432,3.

Ejemplo práctico 85

2-(4-fluoro-1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona

(A) 4-fluoro-4-(6-(8-fluoro-2-metilimidazol[1,2-a]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

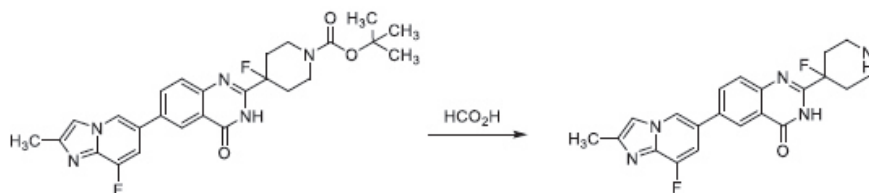


Se agitó una mezcla de

4-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,77 g), bis(pinacolato)diboro (1,82 g), acetato de potasio (1,28 g), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,265 g) y ciclopentil metil éter (50 ml) en atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante la noche, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Diol, acetato de etilo) para obtener un producto bruto (4,28 g). Al producto bruto obtenido (3,08 g) se agregó 6-bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (1,79 g), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (0,27 g), solución acuosa de carbonato de cesio 2,0 M (6,5 ml) y DME (60 ml), se mezcló la mezcla, y luego se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4,5 horas. Se agregó agua, acetato de etilo y THF a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y la mezcla se filtró para retirar materia insoluble. El filtrado obtenido se extrajo con acetato de etilo, se separó la capa orgánica, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), y el sólido obtenido se lavó con etanol/agua (1/1) para obtener el compuesto del título (2,59 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,44 (9H, s), 2,04-2,26 (4H, m), 2,38 (3H, s), 3,12 (2H, brs), 3,98 (2H, d, $J = 12,2\text{Hz}$), 7,64 (1H, d, $J = 12,5\text{Hz}$), 7,78 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,85 (1H, brs), 8,19 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 8,43 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,49 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496,3

(B) 6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(4-fluoropiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona



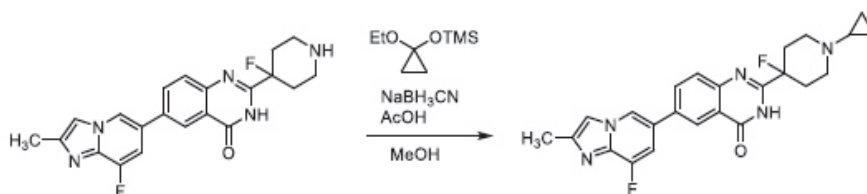
Se agitó una mezcla de 4-fluoro-4-(6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidina

ridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,25 g) y ácido fórmico (12 ml) a 70 °C durante 20 minutos y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo para obtener el compuesto del título (820 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,93-2,26 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,74-2,86 (2H, m), 2,89-2,99 (2H, m), 7,63 (1H, d, $J = 12,7\text{Hz}$), 7,76 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,85 (1H, brs), 8,17 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 8,42 (1H, s), 8,96 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396,3.

(C)

2-(4-fluoro-1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona



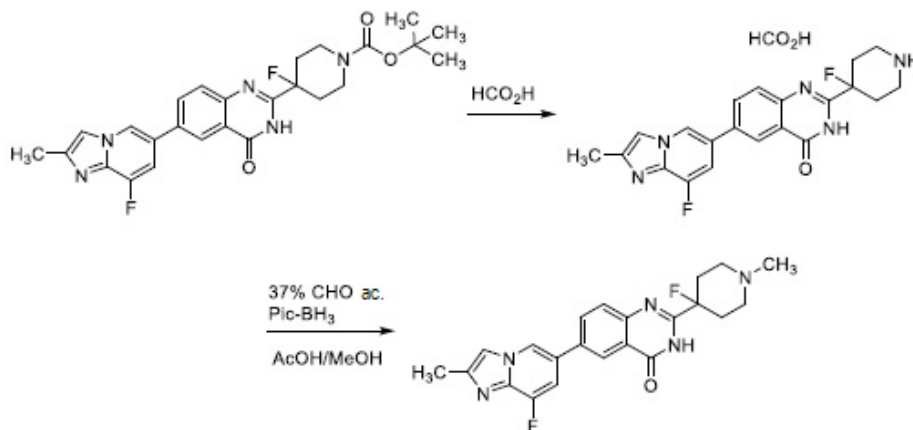
Se agitó una mezcla de 6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(4-fluoropiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona (820 mg), ((1-etoxiciclopropil)oxi) (trimetil)silano (2,09 ml), cianoborohidruro de sodio (530 mg), ácido acético (1,2 ml) y metanol (20 ml) a 60 °C durante 2 horas. Adicionalmente se agregó THF (50 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido

se lavó con etanol/agua (1/1) para obtener el compuesto del título (497 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,34 (2H, brs), 0,45 (2H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 1,72 (1H, brs), 2,04-2,28 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,45-2,57 (2H, m), 2,93 (2H, d, $J = 11,2\text{Hz}$), 7,63 (1H, d, $J = 12,5\text{Hz}$), 7,75 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,85 (1H, brs), 8,18 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 8,41 (1H, s), 8,95 (1H, s), 12,40 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436,3.

Ejemplo práctico 86

2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agitó una mezcla de 4-fluoro-4-(6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g) y ácido fórmico (6 mL) a 60°C durante 10 minutos y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó metanol (10 ml), ácido acético (2 mL) y una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,79 ml) y se mezcló. Adicionalmente, se agregó complejo bolan-2-picolina (648 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida, y se agregó THF, acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio al sólido restante para disolver el sólido. Se extrajo la capa

acuosa con una solución mixta de THF y vinagre de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se lavó con diisopropiléter y etanol/agua (4/1) para obtener el compuesto del título (400 mg).

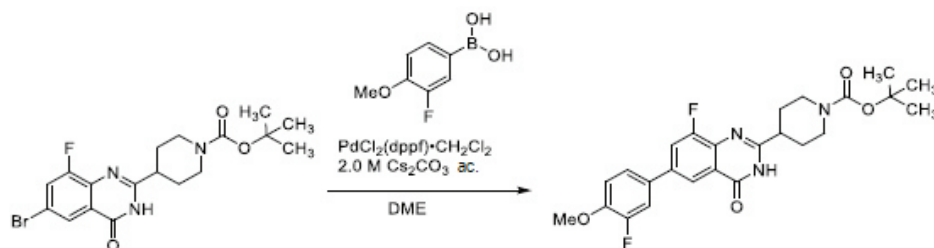
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,06-2,17 (2H, m), 2,18-2,34 (7H, m), 2,38 (3H, s), 2,71-2,80 (2H, m), 7,63 (1H, d, $J = 12,6\text{Hz}$), 7,77 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,85 (1H, d, $J = 1,5\text{ Hz}$), 8,18 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,42 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,41 (1H), brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410,3.

Ejemplo práctico 87

8-fluoro-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona

(A)

4-(8-fluoro-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

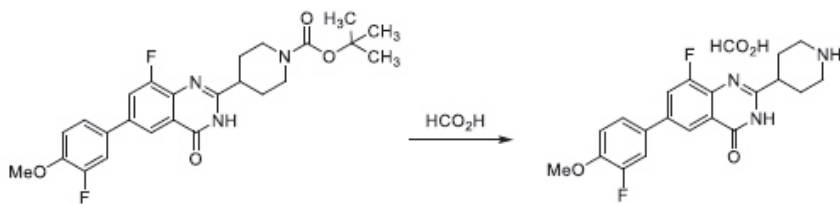


Se agitó una mezcla de 4-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (718 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]radio diclorometano (144 mg), solución acuosa de carbonato de cesio 2,0M (3,52 ml) y DME (15 ml) bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después de agregar adicionalmente acetato de etilo, THF y agua a

temperatura ambiente y mezclar, los sólidos se retiraron mediante filtración a través de Celite. La capa orgánica del filtrado obtenido se separó, se lavó con salmuera saturada y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido restante se lavó con metanol para obtener el compuesto del título (1,5 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,42 (9H, s), 1,61-1,77 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 2,81 (3H, t, $J = 11,5\text{Hz}$), 3,90 (3H, s), 4,06 (2H, d, $J = 11,9\text{Hz}$), 7,28 (1 H, t, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,62 (1 H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,73 (1 H, d, $J = 13,0\text{Hz}$), 8,04 (1H, d, $J = 11,9\text{Hz}$), 8,11 (1H, s), 12,41 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,3.

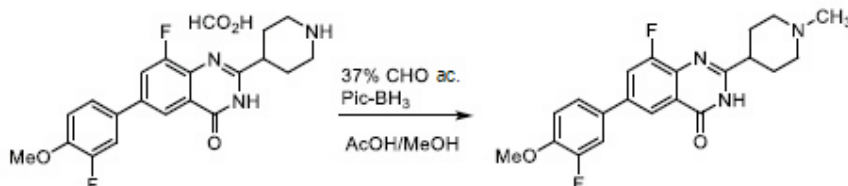
(B) acetato de 8-fluoro-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(piperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agitó una mezcla de 4-(8-fluoro-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g) y ácido fórmico (6 mL) a 70°C durante 20 minutos y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se disolvió en ácido acético y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (1,28 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,68-1,81 (2H, m), 1,85-1,90 (7H, m), 2,54-2,65 (2H, m), 2,69-2,78 (1H, m), 3,09 (2H, d, $J = 12,2\text{Hz}$), 3,90 (3H, s), 7,28 (1H, t, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 8,03 (1H, d, $J = 12,0\text{Hz}$), 8,11 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372,3.

(C) 8-fluoro-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agregó complejo bolano-2-picolina (428 mg) a una mezcla de acetato de 8-fluoro-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(piperidin-4-il)quinazolin-4-(3H)-ona (1,15 g), metanol (20 ml), ácido acético (2 mL) y solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,67 ml), la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se lavó con etanol/agua (1/1) para obtener el compuesto del título (510 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,75-1,98 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,52-2,61 (1H, m), 2,87 (2H, d, $J = 10,5\text{Hz}$), 3,90 (3H, s), 7,28 (1H, t), $J = 8,7\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J = 13,0\text{Hz}$), 8,03 (1H, d, $J = 12,0\text{Hz}$), 8,11 (1H, s), 12,36 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,2

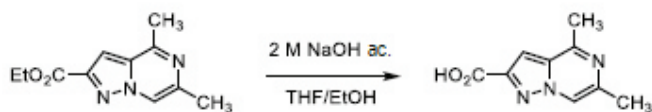
Ejemplo práctico 85

Succinato

de

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona

(A) ácido 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico



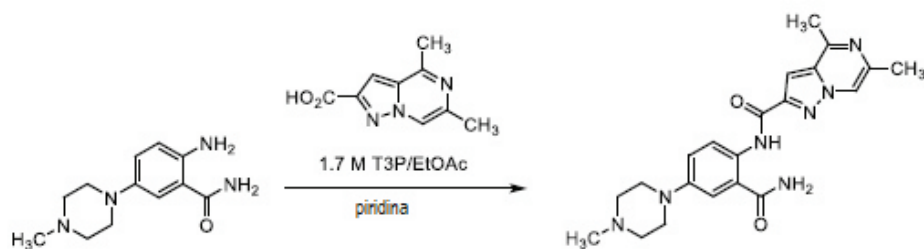
Se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0M (135 ml) a una mezcla de 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (29,69) con etanol (150 ml) y THF (300 mL); después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se agregó agua (300 ml) y

ácido clorhídrico 2,0M (135 mL) a temperatura ambiente para neutralización. La mezcla resultante se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora y luego el sólido obtenido mediante filtración se lavó con agua (100 ml) para obtener el compuesto del título (23,6 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,37-2,45 (3H, m), 2,65-2,74 (3H, m), 7,35-7,46 (1H, m), 8,51 (1H, d, $J = 0,8\text{Hz}$), 13,25 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 191,9

(B)

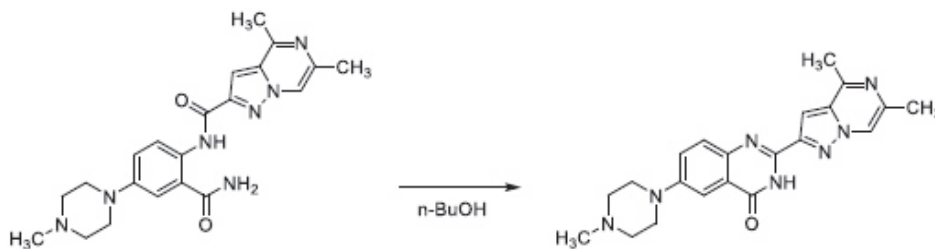
N-(2-carbamoyl-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida



Se agregó una mezcla de ácido 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (10,0 g), solución 1,7 M anhídrido propilfosfónico/acetato de etilo (46,1 mL) y piridina (200 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente; adicionalmente, se agregó una mezcla de 2-amino-5-(4-metilpiperidin-1-il)benzamida (14,7 g) y piridina (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó agua (300 ml) y una solución acuosa de carbonato de potasio al 10% (300 ml) al sólido restante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido obtenido por filtración se lavó con agua (300 ml), acetato de etilo (100 mL) y diisopropiléter (100 ml) para obtener el compuesto del título (20,0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,16-2,29 (3H, m), 2,41-2,49 (7H, m), 2,72 (3H, s), 3,18 (4H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 7,16 (1H, dd, $J = 9,1, 2,3\text{Hz}$), 7,31 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 7,43 (1H, s), 7,64 (1H, brs), 8,29 (1H, brs), 8,47-8,61 (2H, m), 12,48 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,1.

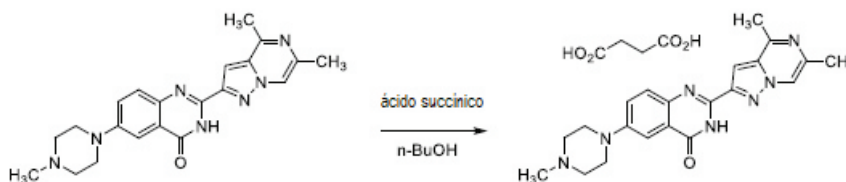
(C) 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agitó una mezcla de N-(2-carbamoi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida (35,5 g) y 1-butanol (1065 ml) a 120 °C durante la noche, y después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, el sólido restante se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (31,2 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,24 (3H, s), 2,40-2,49 (7H, m), 2,65-2,77 (3H, m), 3,21-3,31 (4H, m), 7,45 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 7,51- 7,69 (3H, m), 8,49 (1 H, s), 12,06 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390,1

(D) Succinato de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agregó 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona (40 g) 1-butanol (100 ml) ácido succínico (12,6g) a la mezcla a 100 °C, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y el filtrado obtenido por filtración se mezcló con una solución de lavado obtenida mediante lavado de los sólidos separados con 1-butanol (100 ml).

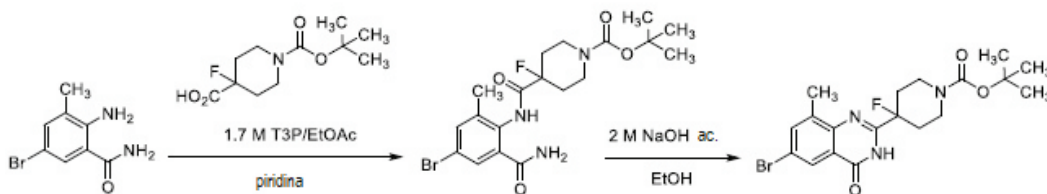
Después de agitar el filtrado obtenido a 100 °C durante 30 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó diisopropiléter (200 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el sólido obtenido mediante filtración se lavó con diisopropiléter para obtener un sólido (45,2 g). Después de agitar la mezcla del sólido obtenido (45,2 g) y acetato de etilo (900 ml) a 60 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora, el sólido obtenido mediante filtración se lavó con acetato de etilo (200 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (44,0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,28 (3H, s), 2,38-2,42 (5H, m), 2,46 (3H, s), 2,52-2,58 (3H, m), 2,54 (3H, d, $J = 4,5\text{Hz}$), 2,73 (3H, s), 3,26-3,34 (4H, m), 7,46 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 7,55-7,68 (3H, m), 8,50 (1H, s), 12,07 (2H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,2

Ejemplo práctico 89

6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-8-metilquinazolin-4-(3H)-ona

(A) 4-(6-bromo-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



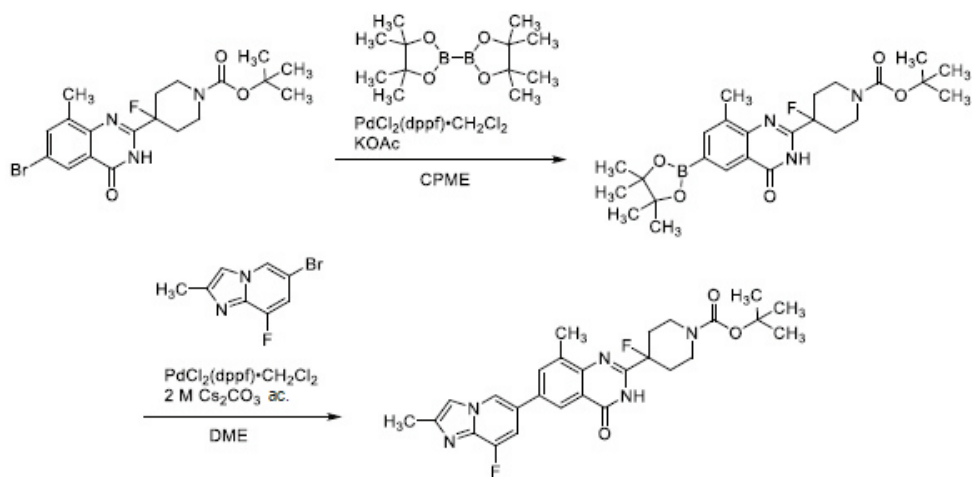
Después de agitar la mezcla de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico (3,60 g), solución 1,7 M de anhídrido propilfosfónico/acetato de etilo (12,1 ml) y piridina (25 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregó una solución de piridina (25 ml) de 2-amino-5-bromo-3-metilbenzamida (2,78 g) por goteo a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Esto se neutralizó con una solución acuosa de

hidróxido de sodio 2,0 M (25 ml), y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Se agregó acetato de etilo, THF y agua al sólido restante para separar la capa orgánica. Después de lavar con salmuera saturada, se realizó deshidratación con sulfato de magnesio anhidro, y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Se agregó etanol (100 ml) al sólido restante y se mezcló, y luego se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (24,3 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó ácido clorhídrico 2,0 M (24 ml) para neutralizar la mezcla. El precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con etanol/agua (1/1) para obtener el compuesto del título (4,1 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,43 (9H, s), 2,04-2,26 (4H, m), 3,14 (2H, brs), 3,92 (2H, d, $J = 13,3\text{Hz}$), 7,89 (1H, dd, $J = 2,3, 0,8\text{Hz}$), 8,04 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$), 12,57 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440,2

(B)

4-fluoro-4-(6-(8-fluoro-2-metilimidazol[1,2-a]piridin-6-il)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



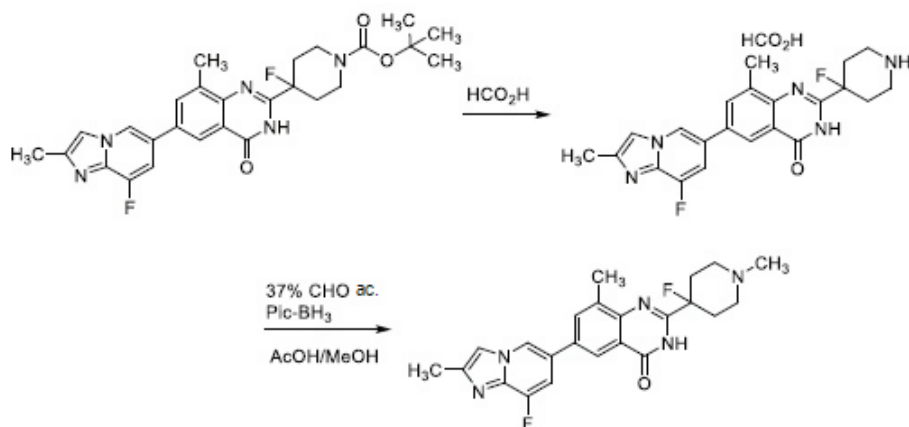
Se agitó una mezcla de

4-(6-bromo-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g), bis(pinacolato)diboro (692 mg), vinagre de potasio (446 mg), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]paladio (II) diclorometano (93 mg) y ciclopentil metil éter (5 mL) a 130 °C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas, se agregó agua y la mezcla se filtró a temperatura ambiente con Celite para retirar los sólidos; luego el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Después de separar la capa orgánica, lavar con salmuera saturada y deshidratar con sulfato de magnesio anhidro, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida para obtener un producto bruto. Al producto bruto obtenido se agregó 6-bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (624 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (93 mg), solución acuosa de carbonato de cesio 2,0 M (2,3 mL) y DME (10 ml), y la mezcla se agitó a 130 °C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (440 mg).

MS: $[M+H]^+$ 510,4.

(C)

6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-8-metilquinazolin-4-(3H)-ona

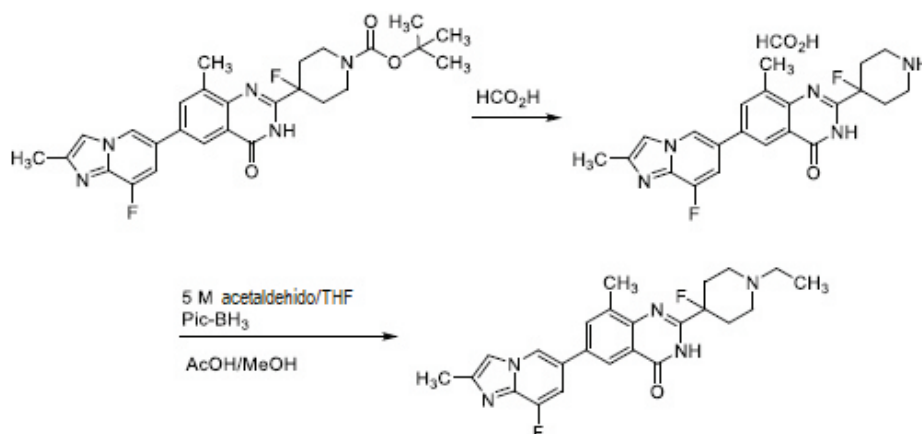


Se agitó una mezcla de 4-fluoro-4-(6-(8-fluoro-2-metilimidazol[1,2-a]piridin-6-il)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (114 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 60°C durante 10 minutos; luego de eso, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Se agregó complejo bolano-2-picolina (60 mg) a una mezcla del sólido restante, metanol (2 mL), ácido acético (0,2 ml) y solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,073 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los componentes volátiles de la mezcla se destilaron a presión reducida, el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (28 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,10-2,30 (8H, m), 2,38 (4H, s), 2,60 (3H, s), 2,69-2,82 (2H, m), 7,62 (1H, d, $J = 12,9\text{Hz}$), 7,85 (1H, s) brs), 8,08 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,93 (1H, s), 12,40 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,3

Ejemplo práctico 90

2-(1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-8-metilquinazolin-4-(3H)-ona

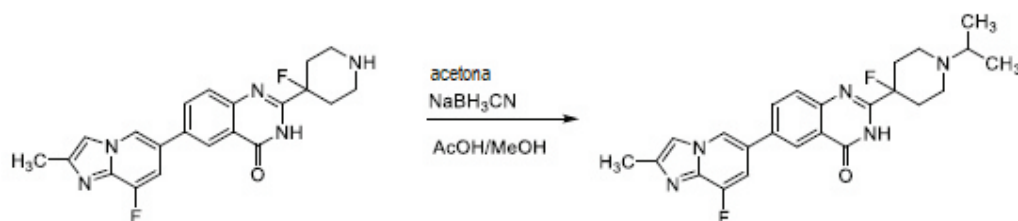


Se agitó una mezcla de 4-fluoro-4-(6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (324 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 60 °C durante 10 minutos y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó metanol (5 mL), ácido acético (1 mL) y una solución 5,0 M de acetaldehído/THF (0,382 mL) y se mezcló; adicionalmente, se agregó un complejo bolano-2-picolina (102 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo y etanol para obtener el compuesto del título (120 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,04 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,08-2,45 (11H, m), 2,60 (3H, s), 2,80-2,89 (2H, m), 7,61 (1H, dd, $J = 12,5, 1,5\text{ Hz}$), 7,84 (1H, dd, $J = 3,0, 0,8\text{Hz}$), 8,08 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 8,25 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$), 8,93 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 12,39 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,3.

Ejemplo práctico 91

2-(4-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona

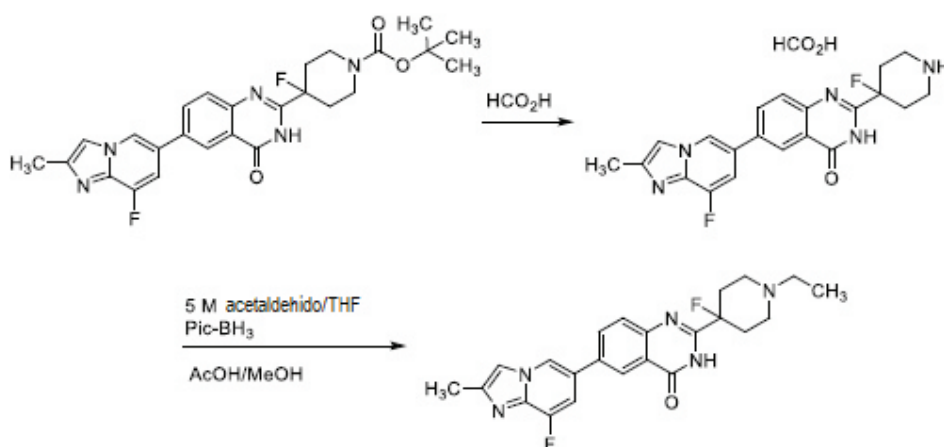


Se agitó una mezcla de 6-(8-fluoro-2-metilimidazo [1,2-a]piridin-6-il)-2-(4-fluoropiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona (100 mg), acetona (0,093 ml), cianoborohidruro de sodio (64 mg), ácido acético (0,15 ml) y metanol (3 mL) a 60 °C durante 2 horas, y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se lavó con etanol/agua (1/1) para obtener el compuesto del título (45 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,01 (6H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 2,06-2,47 (9H, m), 2,77 (3H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,63 (1H, d, $J = 12,6\text{Hz}$), 7,76 (1H, 1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,85 (1H, brs), 8,18 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,42 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,38 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,3.

Ejemplo práctico 92

2-(1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3H)-on
a

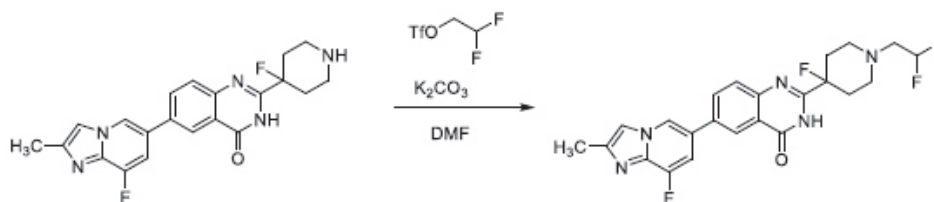


Se agitó una mezcla de 4-(6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (161 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 70 °C durante 20 minutos y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Se mezcló metanol (1,5 ml), ácido acético (0,1 ml) y solución 5,0 M acetaldehído/THF (0,195 ml) con el sólido restante, se agregó adicionalmente complejo bolano-2-picolina (52 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con etanol/agua (1/1) para obtener el compuesto del título (32 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,04 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 2,05-2,45 (11H, m), 2,85 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,64 (1H, d, $J = 12,5\text{Hz}$), 7,77 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,85 (1H, brs), 8,19 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,42 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,40 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,3.

Ejemplo práctico 93

2-(1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4-(3 H)-ona



Después de agitar una mezcla de

6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-1-il)-2-(4-fluoropiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona (200 mg), 2,2-difluoroetiltrifluorometano (0,201 ml), carbonato de potasio (140 mg) y DMF (3 mL) a 60 °C durante la noche, se agregó agua (4 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a

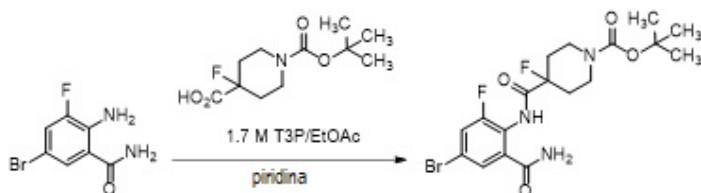
la misma temperatura durante 3 horas. Después de filtrar para aislar el precipitado y lavar con etanol/agua (1/1), el producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (41 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,06–2,35 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,52–2,59 (2H, m), 2,75–2,96 (4H, m), 6,00–6,36 (1H, m), 7,64 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,85 (1H, brs), 8,18 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,42 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,42 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460,3.

Ejemplo práctico 94

8-fluoro-2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

(A) 4-[(4-bromo-2-carbamoyl-6-fluorofenil)carbamoyl]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

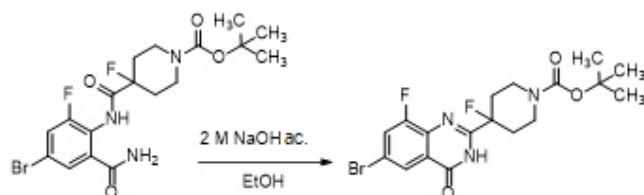


A una mezcla de 2-amino-5-bromo-3-fluorobenzamida (4,0 g), ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico (5,09 g) y piridina (40 mL) se agregó una solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico/acetato de etilo (15 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (3,90 g).

MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 484,2.

(B) 4-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de

terc-butilo

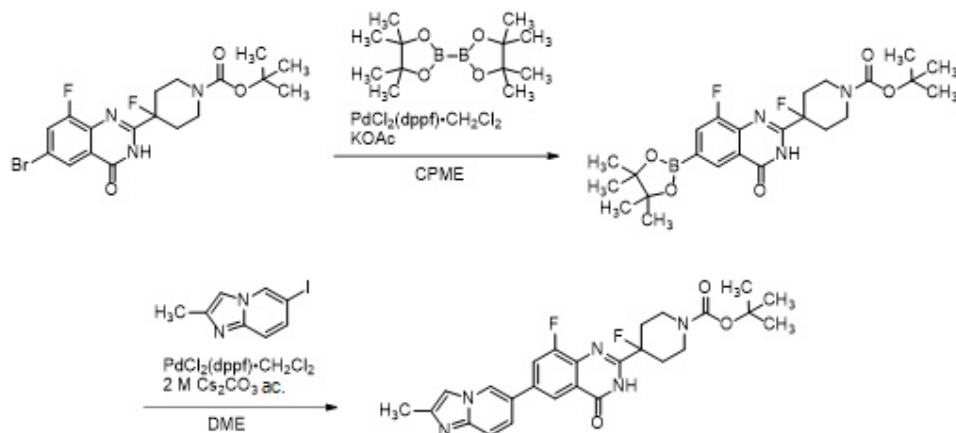


A una mezcla de 4-[(4-bromo-2-carbamoyl-6-fluorofenil)carbamoyl]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,9 g) y etanol (78 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (12,7 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2,0 M y se aisló el precipitado por filtración para obtener el compuesto del título (3,4 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,43 (9H, s), 1,97–2,28 (4H, m), 3,09 (2H, brs), 3,96 (2H, d, J = 13,6 Hz), 7,95–8,11 (2H, m), 12,76 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 466,2.

(C)

4-fluoro-4-[8-fluoro-6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



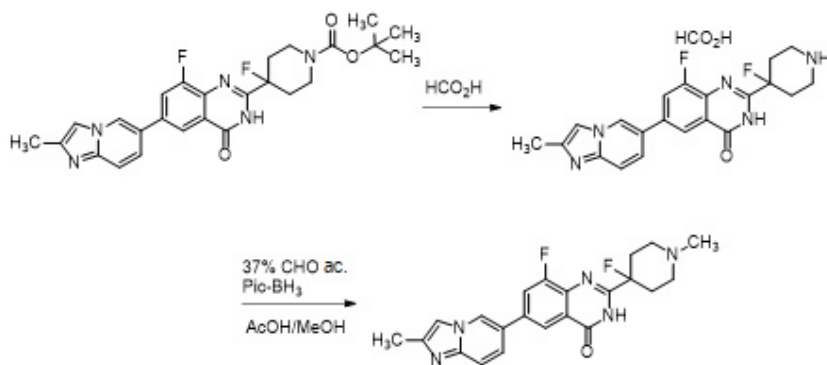
Se agitó una mezcla de 4-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (254 mg), bis(pinacolato)diboro (174 mg), acetato de potasio (112 mg), aducto de

dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (23,3 mg) y ciclopentil metil éter (5 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después de filtrar la mezcla a través de Celite y de lavar con THF, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. El sólido obtenido se agregó a 6-yodo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina (177 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (23,3 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (0,57 mL) y DME (12 mL), y la mezcla se agitó en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (170 mg).

MS: $[M+H]^+$ 496,3.

(D)

8-fluoro-2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



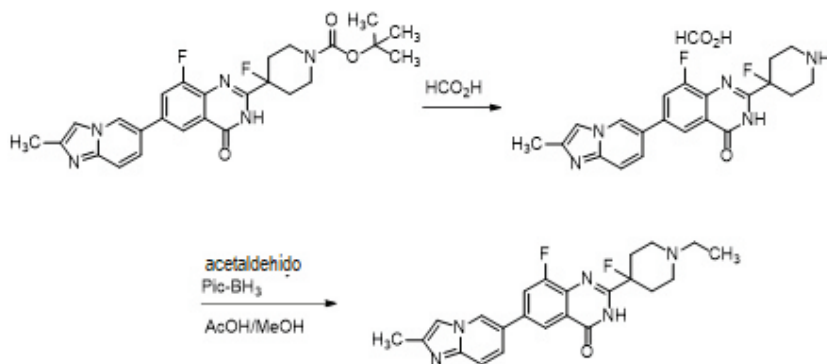
Después de agitar una mezcla de 4-fluoro-4-[8-fluoro-6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 60 °C durante 10 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó metanol

(2 mL), ácido acético (0,5 mL) y una solución acuosa de formaldehído (0,10 mL), y luego se agregó adicionalmente complejo borano-2-metilpiridina (110 mg). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). Luego el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (88 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,05–2,29 (9H, m), 2,36 (3H, s), 2,74 (2H, brs), 7,51–7,56 (1H, m), 7,66 (1H, dd, $J = 9,4, 1,9$ Hz), 7,72 (1H, s), 8,12 (1H, dd, $J = 11,7, 1,9$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 9,01–9,16 (1H, m), 12,56 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410,3.

Ejemplo práctico 95

2-(1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-on
a



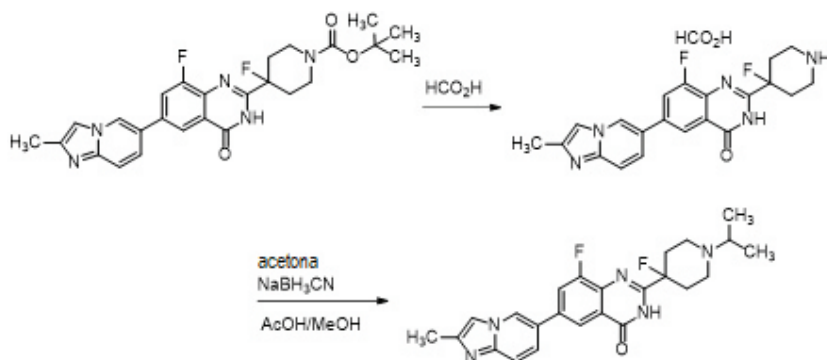
Después de agitar una mezcla de 4-fluoro-4-[8-fluoro-6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (224 mg) y ácido fórmico (1 mL) a 60 °C durante 10 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó metanol (2 mL), ácido acético (0,2 mL) y acetaldehído (0,27 mL), y luego se agregó adicionalmente complejo borano-2-metilpiridina (85 mg). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante la noche. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). Luego el sólido obtenido se recrystalizó a partir de etanol/acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título (30 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,04 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,04–2,32 (6H, m), 2,35–2,46 (5H, m), 2,79–2,92 (2H, m), 7,48–7,58 (1H, m), 7,66 (1H, dd, $J = 9,4, 1,9$ Hz), 7,72 (1H, s), 8,10 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 9,08 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 12,56 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,3.

Ejemplo práctico 96

8-fluoro-2-(4-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)quinazolin-4(3-*H*)-ona



Después de agitar una mezcla de 4-fluoro-4-[8-fluoro-6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (115 mg) y ácido fórmico (1,5 mL) a 60 °C durante 10 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó metanol (2 mL), ácido acético (0,13 mL) y acetona (0,086 mL), y luego se agregó adicionalmente cianotrihidridoborato de sodio (58 mg). Luego la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido

restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). Luego el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (88 mg).

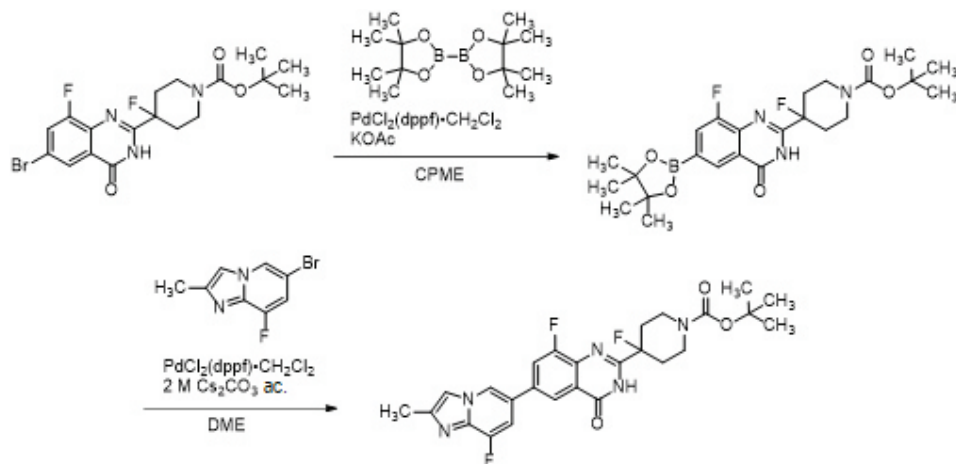
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,01 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,06–2,33 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,39–2,46 (2H, m), 2,71–2,84 (3H, m), 7,50–7,56 (1H, m), 7,62–7,68 (1H, m), 7,72 (1H, s), 8,09 (1H, dd, $J = 11,9, 2,1$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 9,07 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 12,54 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,3.

Ejemplo práctico 97

8-fluoro-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

(A)

4-fluoro-4-[8-fluoro-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-Butilo



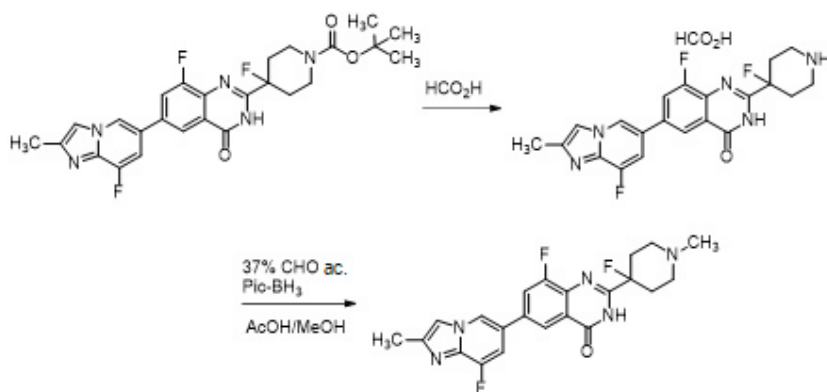
Se agitó una mezcla de 4-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg), bis(pinacolato)diboro (343 mg), acetato de potasio (221 mg), aducto de

dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (46,0 mg) y ciclopentil metil éter (5 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después de filtrar la mezcla a través de Celite y lavar con THF, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Se agitó una mezcla del sólido obtenido, 4-fluoro-4-[8-fluoro-4-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (553 mg), 6-bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (309 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (46 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (1,13 mL) y DME (12 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se lavó con agua y diisopropiléter para obtener el compuesto del título (344 mg).

MS: $[M+H]^+$ 514,4.

(B)

8-fluoro-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona



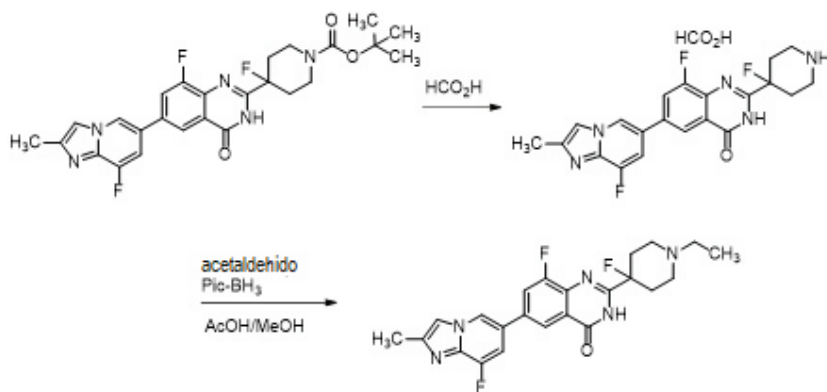
Después de agitar una mezcla de 4-fluoro-4-[8-fluoro-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-

il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (110 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 60 °C durante 10 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó metanol (2 mL), ácido acético (0,5 mL) y una solución acuosa de formaldehído (0,07 mL), y luego se agregó adicionalmente complejo borano-2-metilpiridina (69 mg). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). Luego el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (50 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,13–2,33 (9H, m), 2,38 (3H, s), 2,70–2,82 (2H, m), 7,68 (1H, dd, $J = 12,7, 1,3$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,14 (1H, dd, $J = 11,7, 1,9$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 9,02 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 12,58 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428,3.

Ejemplo práctico 98

2-(1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona



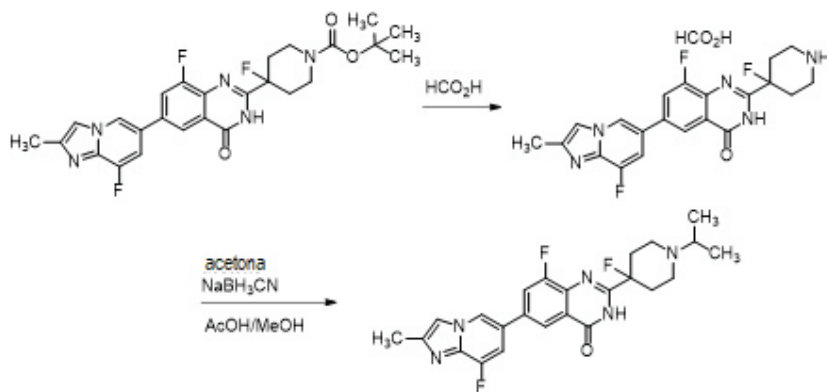
Después de agitar una mezcla de 4-fluoro-4-[8-fluoro-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (215 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 60 °C durante 10 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se

agregó metanol (2 mL), ácido acético (0,5 mL) y acetaldehído (0,224 mL), y luego se agregó adicionalmente complejo borano-2-metilpiridina (134 mg). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). Luego el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (62 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,07–2,32 (6H, m), 2,36-2,44 (5H, m), 2,84 (2H, d, $J = 10,6$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 12,7, 1,3$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 8,25 (1H, s), 9,01 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 12,60 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442,3.

Ejemplo práctico 99

8-fluoro-2-(4-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona



Después de agitar una mezcla de 4-fluoro-4-[8-fluoro-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (110 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 60 °C durante 10 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó metanol (2 mL), ácido acético (0,5 mL) y acetona (0,16 mL), y luego se agregó adicionalmente cianotrihidridoborato de sodio (67,3 mg). Luego la mezcla se agitó a 60 °C

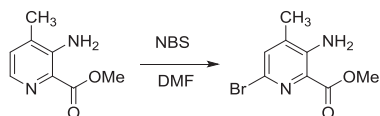
durante la noche. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). Luego el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (62 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,01 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,06–2,30 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,41–2,47 (2H, m), 2,70–2,83 (3H, m), 7,67 (1H, dd, $J = 12,7, 1,3$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,12 (1H, dd, $J = 11,7, 1,9$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 9,00 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 12,53 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,3.

Ejemplo práctico 100

2-(1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(A) 3-amino-6-bromo-4-metilpicolinato de metilo



A una mezcla de 3-amino-4-metilpicolinato de metilo (8,0 g) y DMF (100 mL) se agregó *N*-bromosuccinimida (12,9 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. Luego se agregó adicionalmente agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (11,3 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,17 (3H, d, $J = 0,8$ Hz), 3,82 (3H, s), 6,75 (2H, s), 7,43 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 245,2.

(B) 3-amino-6-bromo-4-metilpicolinamida

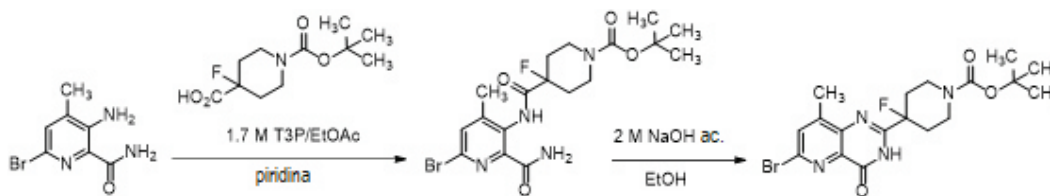


A una mezcla de ácido 3-amino-6-bromo-4-metilpicolínico (7,46 g), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1/1) (8,05 g), trietilamina (6,7 mL) y DMF (100 mL) se agregó sal de amonio 1*H*-benzotriazol-1-ol (1/1) (6,4 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. Luego se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio, y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo/diisopropiléter para obtener el compuesto del título (3,71 g).

MS: $[M+H]^+$ 230,2.

(C)

4-(6-bromo-8-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-Butilo

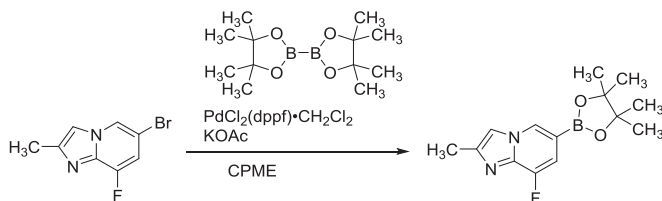


A una mezcla de 3-amino-6-bromo-4-metilpicolinamida (0,96 g), ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico (1,24 g) y piridina (20 mL) se agregó una solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico/acetato de etilo (3,68 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó ácido

clorhídrico 0,1 M al sólido restante y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio, y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. Después de agregar una solución de hidróxido de sodio 2,0 M (6,27 mL) a una mezcla del sólido obtenido y etanol (15 mL) a temperatura ambiente y agitar la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas, se neutralizó la mezcla con ácido clorhídrico 2,0 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio, y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. Luego el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1,8 g).

MS: $[M+H]^+$ 441,2.

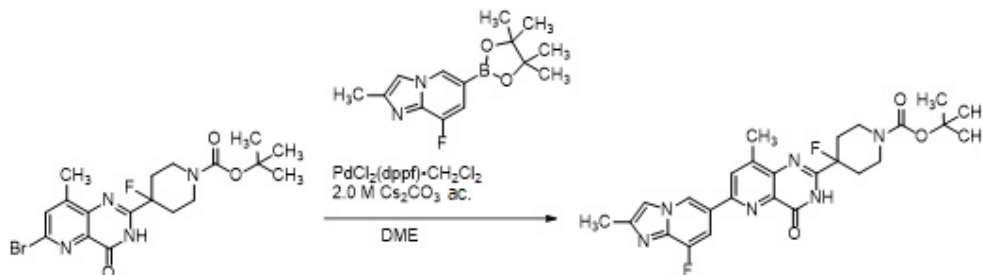
(D) 8-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina



Se agitó una mezcla de 6-bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (433 mg), bis(pinacolato)diboro (576 mg), acetato de potasio (371 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (77 mg) y ciclopentil metil éter (7 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después de filtrar la mezcla a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (552 mg).

(E)

4-fluoro-4-[6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*d*]pi
rimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



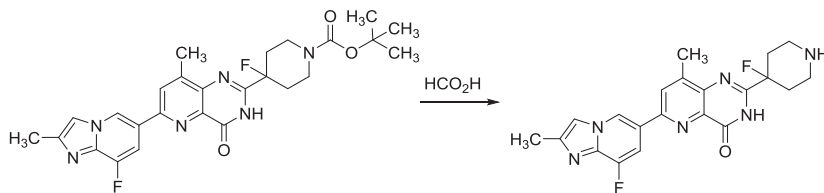
Se agitó una mezcla de 8-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina (523 mg), 4-(6-bromo-8-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (760 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (70,3 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (2,58 mL) y DME (13 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos y se agregó adicionalmente agua a temperatura ambiente. Luego se filtró la mezcla. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano). Luego el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo/diisopropiléter para obtener el compuesto del título (650 mg).

[369]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,43 (9H, s), 2,05–2,31 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,17 (2H, brs), 3,88 (2H, d, $J = 13,6$ Hz), 7,83–8,01 (2H, m), 8,22 (1H, s), 9,22 (1H, d, $J = 11,1$ Hz), 12,75 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511,4.

(F)

6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(4-fluoropiperidin-4-il)-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

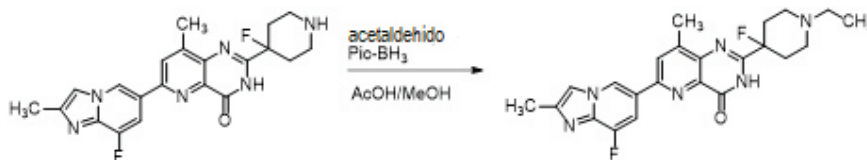


Después de agitar una mezcla de 4-fluoro-4-[6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*d*]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (650 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 70 °C durante 30 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó metanol y una solución de amoníaco/metanol 8,0 M y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. Luego el sólido restante se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (465 mg).

MS: $[M+H]^+$ 411,3.

(G)

2-(1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



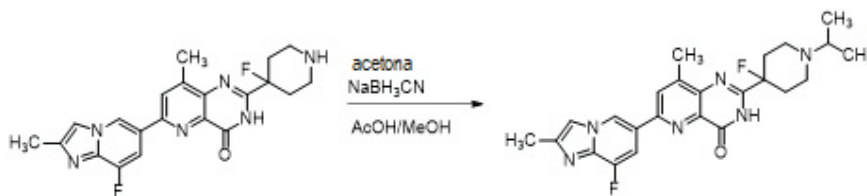
A una mezcla de 6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(4-fluoropiperidin-4-il)-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (148 mg), metanol (2 mL), ácido acético (0,2 mL) y acetaldehído (0,201 mL) se agregó complejo borano-2-metilpiridina (57,7 mg) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 15 horas. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). Luego el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (55 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,04 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,05–2,44 (11H, m), 2,62 (3H, s), 2,78–2,90 (2H, m), 7,89 (1H, dd, $J = 12,7, 1,3$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,34 (1H, s), 9,26 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 12,65 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439,3.

Ejemplo práctico 101

2-(4-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



A

una

mezcla

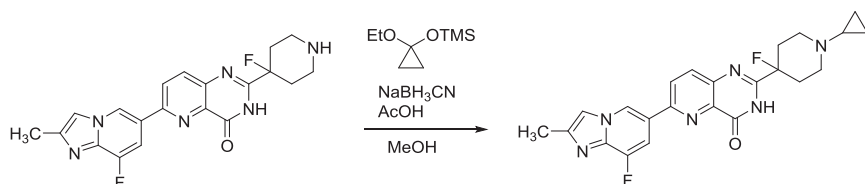
de

6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(4-fluoropiperidin-4-il)-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (168 mg), metanol (2 mL), ácido acético (0,2 mL) y acetona (0,301 mL) se agregó cianotrihidridoborato de sodio (38,5 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido obtenido se agregó una solución de hidróxido de amonio al 5 % y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (35 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,01 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,07–2,46 (9H, m), 2,62 (3H, s), 2,70–2,84 (3H, m), 7,89 (1H, dd, $J = 12,7, 1,3$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,34 (1H, s), 9,26 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 12,64 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453,4.

Ejemplo práctico 102

2-(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



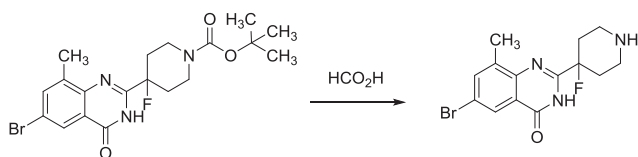
Se agitó una mezcla de 6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(4-fluoropiperidin-4-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (180 mg), ((1-etoxiciclopropoxi)oxi)(trimetil)silano (0,274 mL), cianotrihidridoborato de sodio (57,1 mg), ácido acético (0,10 mL) y metanol (3,0 mL) a 60 °C durante 3 horas y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (145 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,28–0,47 (4H, m), 1,65 (1H, dt, $J = 6,9, 3,2$ Hz), 1,93–2,32 (4H, m), 2,38 (3H, d, $J = 0,8$ Hz), 2,52–2,59 (2H, m), 2,74–2,85 (2H, m), 7,84–7,93 (2H, m), 7,98 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 9,20 (1H, d, $J = 1,1$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437,3.

Ejemplo práctico 103

2-(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il)-8-metilquinazolin-4(3*H*)-ona

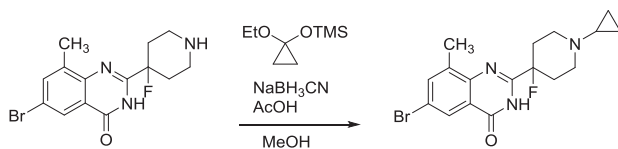
(A) 6-bromo-2-(4-fluoropiperidin-4-il)-8-metilquinazolin-4(3*H*)-ona



Después de agitar una mezcla de 4-(6-bromo-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g) y ácido fórmico (10 mL) a 60 °C durante 10 minutos, se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido restante se lavó con una solución de hidróxido de amonio al 5 % para obtener el compuesto del título (720 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,98–2,29 (4H, m), 2,51–2,53 (3H, m), 2,52 (1H, brs), 2,79–2,90 (2H, m), 2,92–3,02 (2H, m), 7,87 (1H, dd, $J = 2,3, 0,8$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 1,9$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340,2.

(B) 6-bromo-2-(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)-8-metilquinazolin-4(3*H*)-ona

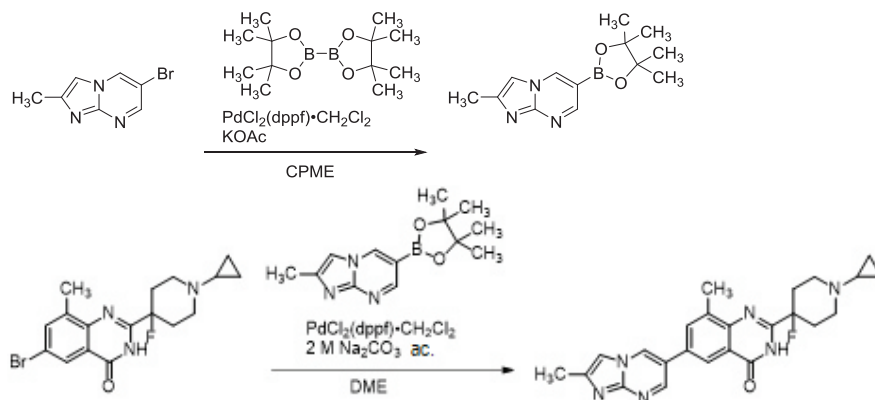


Se agitó una mezcla de 6-bromo-2-(4-fluoropiperidin-4-il)-8-metilquinazolin-4(3*H*)-ona (718 mg), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (2,12 mL), cianotrihidridoborato de sodio (265 mg), ácido acético (1,27 mL) y metanol (14 mL) a 60 °C durante 3 horas y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (530 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380,2.

(C)

2-(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il)-8-metilquinazolin-4(3*H*)-ona



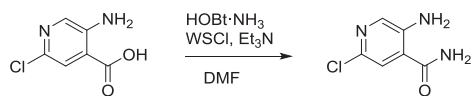
Se agitó una mezcla de 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidina (170 mg), bis(pinacolato)diboro (265 mg), acetato de potasio (236 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (32,7 mg) y ciclopentil metil éter (2 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 4 horas. Después de filtrar la mezcla obtenida a través de Celite y lavar con THF, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Se agitó una mezcla de la sustancia obtenida, 6-bromo-2-(4-ciclopropil-1-fluoropiperidin-4-il)-8-metilquinazolin-4(3*H*)-ona (250 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladiodiclorometano (26,8 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (0,986 mL) y 1,2-dimetoxietano (15 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 60 minutos. La mezcla obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (19 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,31–0,51 (4H, m), 1,66–1,77 (1H, m), 2,06–2,34 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,52–2,58 (2H, m), 2,60 (3H, s), 2,88–2,99 (2H, m), 7,68 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,89 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 9,34–9,46 (1H, m), 12,39 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433,3.

Ejemplo práctico 104

2-(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)pirido[3,4-*d*]p
irimidin-4(3*H*)-ona

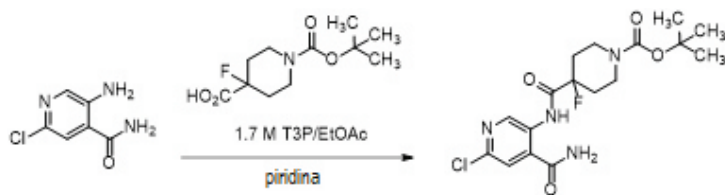
(A) 5-amino-2-cloroisonicotinamida



A una mezcla de ácido 5-amino-2-cloroisonicotínico (3,07 g), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1:1) (4,09 g), trietilamina (3,7 mL) y DMF (50 mL) se agregó sal de amonio 1*H*-benzotriazol-1-ol (1:1) (3,25 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. Luego se agregó adicionalmente agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio, y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo/diisopropiléter para obtener el compuesto del título (1,92 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6,66 (2H, s), 7,46–7,65 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,10 (1H, brs).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 172,2.

(B) 4-[(4-carbamoil-6-cloropiridin-3-il)carbamoil-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

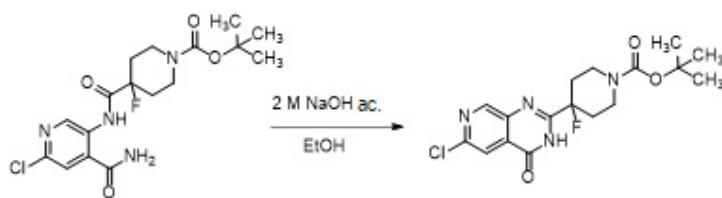
Se agitó una mezcla de 5-amino-2-cloroisonicotinamida (1,92 g), ácido 1-(*terc*-butoxicarbonilo)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico (2,77 g), una solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico/acetato de etilo (9,87 mL) y piridina (20 mL) a temperatura ambiente durante la noche y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Después de agregar adicionalmente ácido clorhídrico 0,1 M, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica obtenida con agua y salmuera saturada y luego se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido restante se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (3,93 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,42 (9H, s), 1,85–2,09 (4H, m), 3,01 (2H, brs), 3,94 (2H, d, $J = 12,5$ Hz), 7,91 (1H, s), 8,21 (1H, brs), 8,63 (1H, brs), 9,46 (1H, s), 11,99 (1H, d, $J = 5,3$ Hz).

MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 423,2.

(C) 4-(6-cloro-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

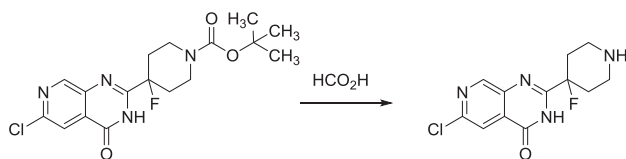


A una mezcla de

4-[(4-carbamoyl-6-chloropyridin-3-yl)carbamoyl-4-fluoropiperidin-1-carboxylate] de *terc*-butilo (3,93 g) y etanol (35 mL) se agregó por goteo una solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (14,7 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 2 horas y neutralizar con ácido clorhídrico 2,0 M, se agregó agua y luego el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con etanol/agua para obtener el compuesto del título (3,68 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,43 (9H, s), 1,98–2,23 (4H, m), 3,10 (2H, brs), 3,96 (2H, d, $J = 14,0$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,91 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 12,86 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405,2.

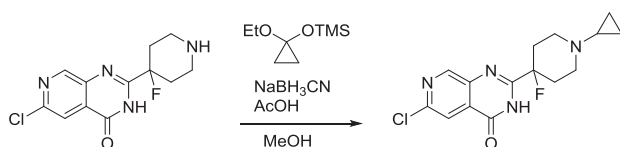
(D) 6-cloro-2-(4-fluoropiperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



Después de agitar una mezcla de 4-(6-cloro-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g) y ácido fórmico (5 mL) a 70 °C durante 30 minutos, se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido restante se lavó con una solución de hidróxido de amonio al 5 % y agua para obtener el compuesto del título (735 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,06–2,43 (4H, m), 2,96–3,21 (4H, m), 7,78 (1H, s), 8,68 (1H, s). MS: [M+H]⁺ 283,2.

(E) 6-cloro-2-(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

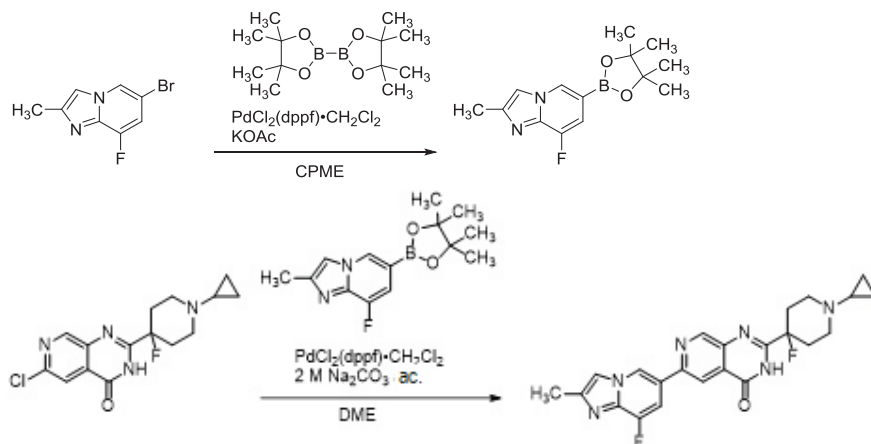


Se agitó una mezcla de 6-cloro-2-(4-fluoropiperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (306 mg), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,1 mL), cianotrihidridoborato de sodio (136 mg), ácido acético (0,62 mL) y metanol (6 mL) a 60 °C durante 2 horas y se agregó adicionalmente una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente, seguida de mezcla. Luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica obtenida con agua y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido restante se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (215 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,29–0,38 (2H, m), 0,39–0,49 (2H, m), 1,71 (1H, tt, *J* = 6,6, 3,5 Hz), 2,00–2,30 (4H, m), 2,41–2,57 (2H, m), 2,92 (2H, d, *J* = 11,3 Hz), 7,98 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 8,88 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 12,76 (1H, brs). MS: [M+H]⁺ 323,2.

(F)

2-(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



Después de agitar una mezcla de 6-bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina (156 mg), bis(pinacolato)diboro (208 mg), acetato de potasio (134 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (27,8 mg) y ciclopentil metil éter (3 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos y de filtrar la mezcla resultante a través de celite, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Se agitó una mezcla de la sustancia obtenida, 6-cloro-2-(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (200 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladiodiclorometano (25,3 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (0,62 mL) y 1,2-dimetoxietano (3 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos y se agregó adicionalmente agua a temperatura ambiente, seguida de mezcla. Luego los desechos se retiraron mediante filtración a través de Celite. El filtrado obtenido se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (150 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,29–0,39 (2H, m), 0,40–0,52 (2H, m), 1,65–1,80 (1H, m), 2,01–2,32 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,44–2,58 (2H, m), 2,94 (2H, d, *J* = 11,7 Hz), 7,84–7,96 (2H,

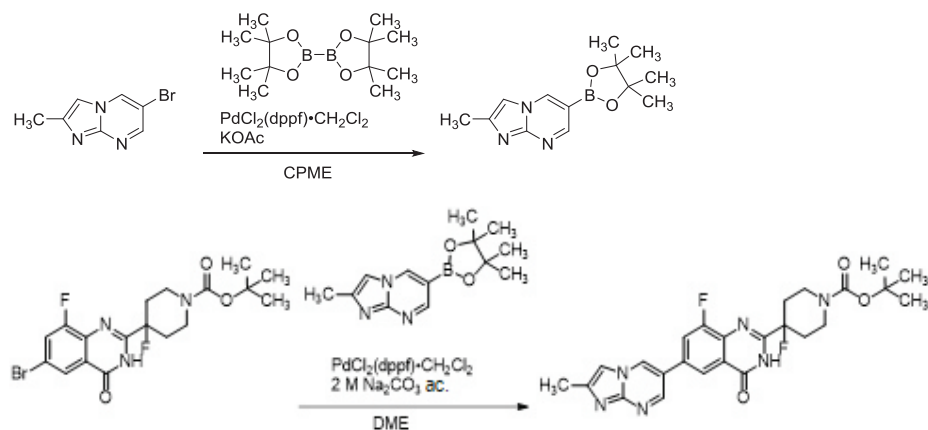
m), 8,48 (1H, s), 9,07 (1H, s), 9,33 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 12,68 (1H, brs). MS: $[M+H]^+$ 437,2.

Ejemplo práctico 105

2-(1-ciclopro-4-fluoropiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona

(A)

4-fluoro-4-[8-fluoro-6-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



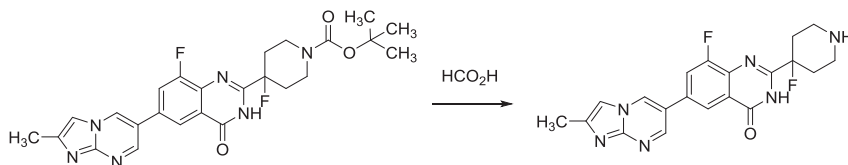
Se agitó una mezcla de 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirimidina (300 mg), bis(pinacolato)diboro (431 mg), acetato de potasio (278 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (57,8 mg) y ciclopentil metil éter (3 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 2 horas. Luego de filtrar la mezcla obtenida a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Se agitó una mezcla de la sustancia obtenida, 4-(6-bromo-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladiodiclorometano (46,0 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (1,13 mL) y 1,2-dimetoxietano (13 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos y el precipitado se filtró y luego se lavó con agua. El sólido obtenido se disolvió en una solución 7

N de amoníaco /metanol y se agregó carbón activado. Se filtró la mezcla obtenida a través de Celite y se lavó con metanol. Los componentes volátiles se destilaron del filtrado obtenido a presión reducida. El sólido restante se lavó con metanol/acetato de etilo para obtener el compuesto del título (322 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,44 (9H, s), 2,05–2,30 (4H, m), 2,41 (3H, s), 3,11 (2H, brs), 3,98 (2H, d, $J = 12,5$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,18–8,32 (2H, m), 8,93 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 9,47 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 12,69 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497,3.

(B)

8-fluoro-2-(4-fluoropiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

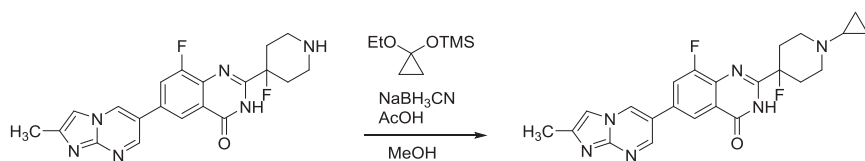


Después de agitar una mezcla de 4-fluoro-4-[8-fluoro-6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidina-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (322 mg) y ácido fórmico (3 mL) a 60 °C durante 10 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó metanol y una solución 7 M de amoníaco/metanol y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol) para obtener el compuesto del título (196 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,03–2,36 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,79–3,05 (4H, m), 7,68 (1H, s), 8,11 (1H, dd, $J = 11,7, 1,9$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,91 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 9,44 (1H, d, $J = 2,6$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397,3.

(C)

2-(1-ciclopro-4-fluoropiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



Se agitó una mezcla de

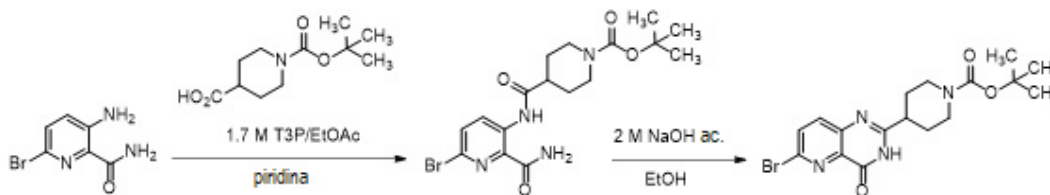
8-fluoro-2-(4-fluoropiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (70 mg), ((-etoxiciclopropil)oxi)(trimetil)silano (0,18 mL), cianotrihidridoborato de sodio (22 mg), ácido acético (0,053 mL) y metanol (3 mL) a 60 °C durante 3 horas y se los componentes volátiles a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (8 mg).

MS: $[M+H]^+$ 437,3.

Ejemplo práctico 106

2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(A) 4-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*d*]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

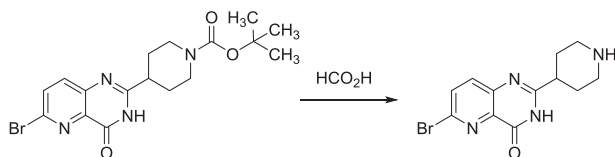


Después de agitar una mezcla de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonilo)piperidin-4-carboxílico (1,27 g), 3-amino-6-bromopicolinamida (1,00 g), una solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico/acetato de etilo (4,1 mL) y piridina (20 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó acetato de etilo y agua, y luego se separó la capa orgánica, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada y luego se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó etanol (20 mL), seguido de mezcla, y se agregó adicionalmente una solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (4,63 mL) a temperatura ambiente. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se neutralizó con ácido clorhídrico 2,0 M. Se filtró el precipitado para obtener el compuesto del título (1,20 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,38–1,45 (9H, m), 1,54–1,71 (2H, m), 1,88 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 2,64–2,93 (3H, m), 4,04 (2H, d, $J = 12,5$ Hz), 7,86–7,97 (2H, m), 12,64 (1H, brs).

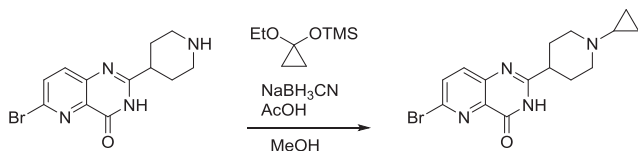
(B) 6-bromo-2-(piperidin-4-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



Después de agitar una mezcla de 4-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*d*]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,23 g) y ácido fórmico (12 mL) a 60 °C durante 10 minutos, se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. Luego se agregó una solución de hidróxido de amonio al 5 % al sólido restante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego el sólido resultante lavó con agua para obtener el compuesto del título (929 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,2.

(C) 6-bromo-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



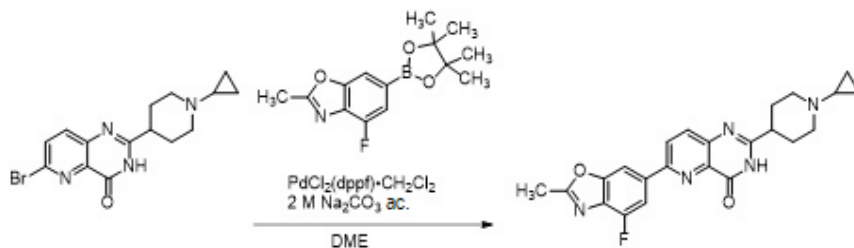
Se agitó una mezcla de 6-bromo-2-(piperidin-4-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (929 mg), ((1-etoxiciclopropil)oxi)(trimetil)silano (3,02 mL), cianotrihidridoborato de sodio (378 mg),

ácido acético (1,80 mL) y metanol (20 mL) a 60 °C durante 16 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y luego se lavó con metanol y agua para obtener el compuesto del título (630 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,24–0,34 (2H, m), 0,37–0,46 (2H, m), 1,55–1,78 (3H, m), 1,80–1,91 (2H, m), 2,12–2,27 (2H, m), 2,54–2,66 (1H, m), 3,02 (2H, d, $J = 11,3$ Hz), 7,93 (2H, s), 12,50 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349,2.

(D)

2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



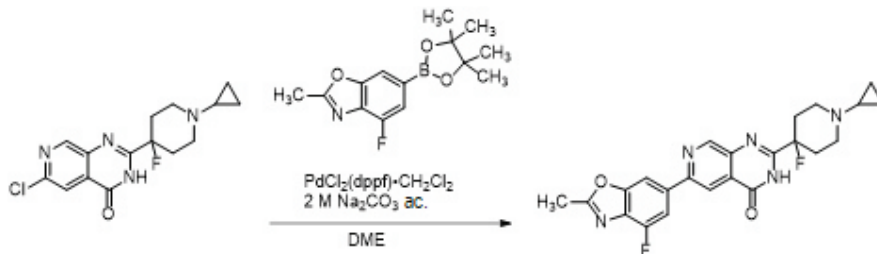
Se agitó una mezcla de 4-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1,3-benzoxazol (286 mg), 6-bromo-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (300 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladiodiclorometano (35,1 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (1,29 mL) y 1,2-dimetoxietano (15 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 40 minutos y el precipitado se filtró y luego se lavó con 1,2-dimetoxietano y agua. El sólido obtenido se disolvió en una solución de amoníaco 7 N/metanol y la mezcla se filtró a través de gel de sílice (NH). Luego los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. El sólido restante se lavó con acetato de etilo y etanol/agua para obtener el compuesto del título (70 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,25–0,35 (2H, m), 0,37–0,47 (2H, m), 1,59–1,70 (1H, m), 1,70–1,83 (2H, m), 1,84–1,94 (2H, m), 2,13–2,32 (2H, m), 2,54–2,67 (1H, m), 2,69 (3H, s),

3,03 (2H, d, $J = 11,3$ Hz), 8,06–8,14 (2H, m), 8,38 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 12,30 (1H, brs). MS: $[M+H]^+$ 420,3.

Ejemplo práctico 107

2-(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



Se agitó una mezcla de 4-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1,3-benzoxazol (250 mg), 6-cloro-2-(4-fluoro-1-ciclopropilpiperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (243 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladiodiclorometano (30,7 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (1,13 mL) y 1,2-dimetoxietano (15 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 40 minutos y el precipitado se filtró. Al sólido obtenido se agregó acetato de etilo y agua, y luego se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se lavó con acetato de etilo, metanol y agua para obtener el compuesto del título (40 mg).

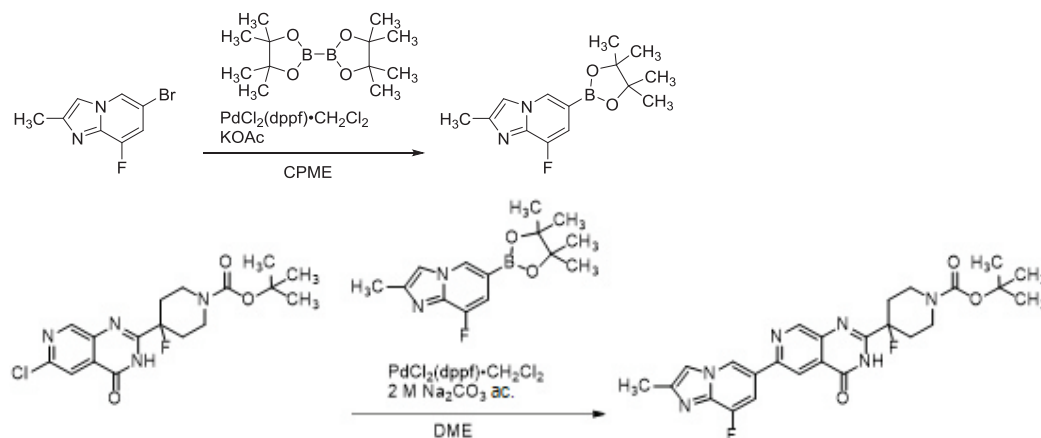
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,30–0,51 (4H, m), 1,67–1,77 (1H, m), 2,01–2,17 (3H, m), 2,19–2,33 (1H, m), 2,53–2,57 (1H, m), 2,68 (3H, s), 2,93 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 8,09 (1H, dd, $J = 11,9, 1,3$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 9,10 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 12,67 (1H, brs). MS: $[M+H]^+$ 438,3.

Ejemplo práctico 108

2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(A)

4-fluoro-4-[6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



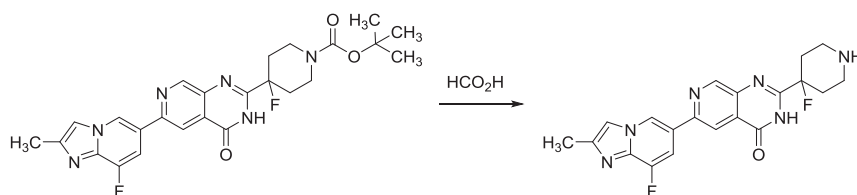
Se agitó una mezcla de 6-bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina (360 mg), bis(pinacolato)diboro (478 mg), acetato de potasio (308 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (64,1 mg) y ciclopentil metil éter (5 mL) en condiciones de agitación de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Luego de filtrar la mezcla obtenida a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Se agitó una mezcla de la sustancia obtenida, 4-(6-chloro-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladiodiclorometano (64,0 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (1,57 mL) y 1,2-dimetoxietano (9 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después de agregar agua a la mezcla y retirar los componentes insolubles mediante filtración, el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla obtenida se filtró a través de gel de sílice (NH) y los componentes

volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. El sólido restante se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (573 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,43 (9H, s), 1,94–2,30 (4H, m), 2,37 (3H, s), 3,17 (2H, d, $J = 5,3$ Hz), 3,82 (2H, d, $J = 12,8$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,30 (1H, s), 8,87 (1H, s), 9,21 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497,3.

(B)

6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(4-fluoropiperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

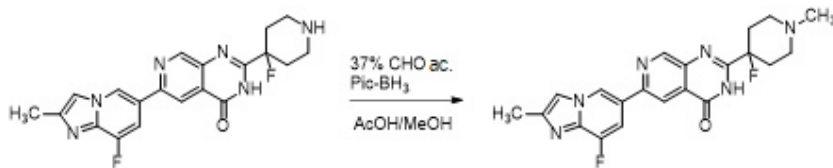


Después de agitar una mezcla de 4-fluoro-4-[6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (573 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 70 °C durante 30 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Al sólido restante se agregó una solución 7 M de amoníaco/metanol (5 mL) y agua (5 mL), y luego se filtró el precipitado. El sólido obtenido se lavó con etanol/agua para obtener el compuesto del título (403 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,03–2,40 (7H, m), 2,88–3,12 (4H, m), 7,83–7,92 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,99 (1H, s), 9,29 (1H, d, $J = 1,1$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397,3.

(C)

2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

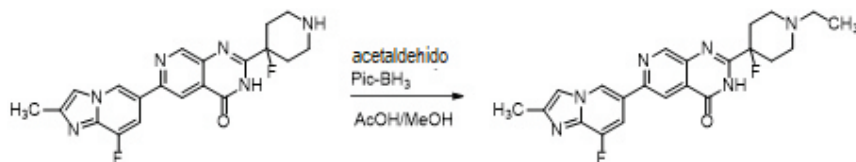


A una mezcla de 6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(4-fluoropiperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (122 mg), metanol (2 mL), ácido acético (0,2 mL) y una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,125 mL) se agregó complejo borano-2-metilpiridina (49,5 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Los componentes volátiles se destilaron de la mezcla obtenida a presión reducida, y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (55,0 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,04–2,35 (9H, m), 2,38 (3H, d, $J = 0,8$ Hz), 2,71–2,84 (2H, m), 7,86–7,98 (2H, m), 8,50 (1H, s), 9,10 (1H, s), 9,35 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 12,58 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411,3.

Ejemplo práctico 109

2-(1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



A una mezcla de 6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(4-fluoropiperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (128 mg), metanol (2 mL), ácido acético (0,2 mL) y acetaldehído (0,18 mL) se agregó complejo borano-2-metilpiridina (51,7 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

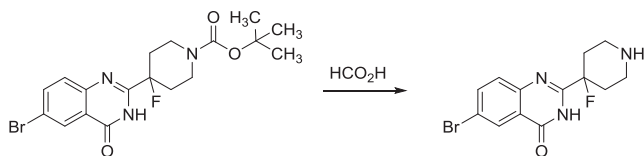
durante 15 horas. Los componentes volátiles se destilaron de la mezcla obtenida a presión reducida, y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (55,0 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,05 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,04–2,47 (11H, m), 2,87 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 7,91 (2H, dd, $J = 7,2, 4,5$ Hz), 8,49 (1H, s), 9,09 (1H, s), 9,35 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 12,60 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425,3.

Ejemplo práctico 110

2-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

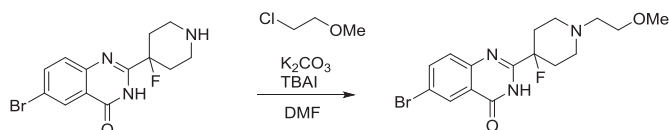
(A) 6-bromo-2-(4-fluoropiperidin-4-il)-quinazolin-4(3*H*)-ona



Después de agitar una mezcla de 4-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,99 g) y ácido fórmico (10 mL) a 70 °C durante 30 minutos, se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. Al sólido restante se agregó una solución 7 M de amoníaco/metanol (5 mL) y agua (5 mL), y luego se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. Luego el sólido restante se lavó con agua para obtener el compuesto del título (750 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,90–2,26 (4H, m), 2,82 (2H, td, $J = 12,0, 2,8$ Hz), 2,89–3,02 (2H, m), 7,58 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,92 (1H, dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 2,3$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,1.

(B) 6-bromo-2-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]quinazolin-4(3*H*)-ona

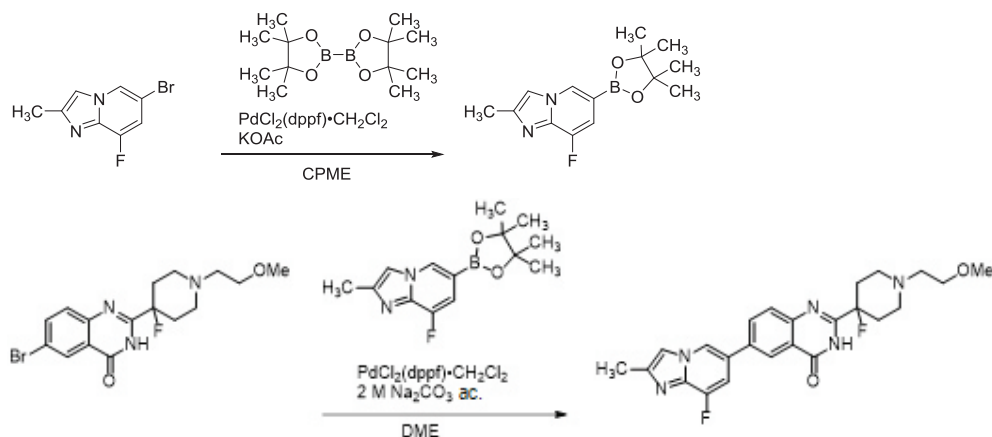


Después se agitó una mezcla de 6-bromo-2-(4-fluoropiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona (400 mg), 1-cloro-2-metoxietano (0,123 mL), carbonato de potasio (339 mg), yoduro de tetrabutilamonio (45,3 mg) y DMF (5 mL) a 90 °C durante la noche y se agregó agua a temperatura ambiente, seguida de mezcla. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica obtenida con agua y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (150 mg).

^1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,99–2,38 (6H, m), 2,52–2,58 (2H, m), 2,78–2,92 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,46 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,97 (1H, dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,47 (1H, brs). MS: $[M+H]^+$ 384,2.

(C)

2-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agitó una mezcla de 6-bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (116 mg), bis(pinacolato)diboro (154 mg), acetato de potasio (99,5 mg), aducto de

dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (20,7 mg) y ciclopentil metil éter (2 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 60 minutos. Luego de filtrar la mezcla a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Se agitó una mezcla de la sustancia obtenida, 6-bromo-2-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]quinazolin-4(3*H*)-ona (150 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladiodiclorometano (15,9 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (0,586 mL) y 1,2-dimetoxietano (15 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 50 minutos. Después de retirar los componentes insolubles mediante filtración, se agregó acetato de etilo y agua al filtrado y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se lavó con acetato de etilo y agua para obtener el compuesto del título (97 mg).

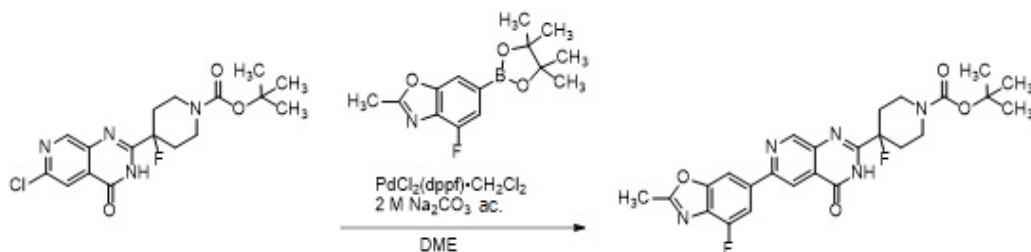
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,02–2,35 (6H, m), 2,38 (3H, s), 2,55 (2H, t, *J* = 5,9 Hz), 2,81–2,93 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,47 (2H, t, *J* = 5,9 Hz), 7,63 (1H, dd, *J* = 12,5, 1,5 Hz), 7,76 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,83–7,88 (1H, m), 8,18 (1H, dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz), 8,41 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 8,95 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 12,40 (1H, brs). MS: [M+H]⁺ 454,3.

Ejemplo 111

6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(4-fluoropiperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(A)

4-fluoro-4-[6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

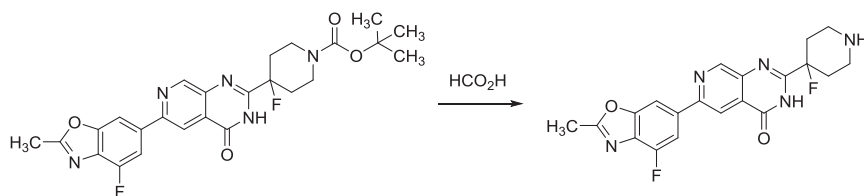


Se agitó una mezcla de 4-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1,3-benzoxazol (261 mg), 4-(6-cloro-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (72,1 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (1,18 mL) y 1,2-dimetoxietano (15 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 40 minutos. A la mezcla obtenida se agregó acetato de etilo y agua y luego se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica obtenida con agua y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido restante se lavó con acetato de etilo y etanol/agua para obtener el compuesto del título (70 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,41–1,49 (9H, m), 2,14 (4H, d, $J = 17,4$ Hz), 2,69 (3H, s), 3,12 (2H, brs), 3,98 (2H, d, $J = 14,0$ Hz), 8,10 (1H, dd, $J = 11,7, 1,1$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 9,13 (1H, s), 12,81 (1H, s).

(B)

6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(4-fluoropiperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-on
a



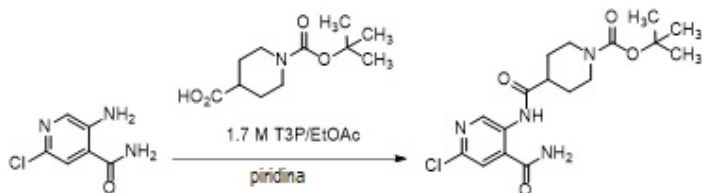
Después de agitar una mezcla de 4-fluoro-4-[6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (72 mg) y ácido fórmico (1 mL) a 60 °C durante 10 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Después de agregar una solución de hidróxido de amonio al 5 % al sólido restante, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y el sólido resultante se lavó con acetato de etilo y agua para obtener el compuesto del título (30,0 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,08–2,41 (4H, m), 2,68 (3H, s), 2,98 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,07 (2H, brs), 8,04 (1H, dd, $J = 11,9$, 1,3 Hz), 8,33 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,96–9,09 (1H, m). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398,3.

Ejemplo práctico 112

6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(A) 4-[(4-carbamoyl-6-cloropiridin-3-il)carbamoyl]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

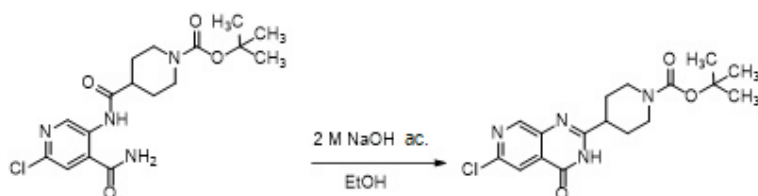


Después de agitar una mezcla de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonilo)piperidin-4-carboxílico (3,38 g), ácido 5-amino-2-cloroisonicotínico (2,53 g), una solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico/acetato de etilo (13 mL) y piridina (30 mL) a temperatura ambiente durante la noche, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Se agregó adicionalmente ácido clorhídrico 0,1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica obtenida con agua y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido restante se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (4,94 g).

MS: $[M+Na]^+$ 405,3.

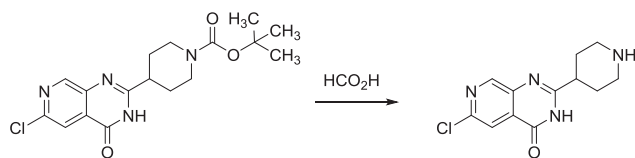
(B) 4-(6-cloro-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A 4-[(4-carbamoyl-6-cloropiridin-3-il)carbamoyl]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,94 g) se agregó etanol (40 mL), seguido de mezcla, y se agregó adicionalmente una solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (19,4 mL) a temperatura ambiente. Luego la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y se neutralizó con ácido clorhídrico 2,0 M. A la mezcla obtenida se agregó agua y el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con etanol/agua (1/1) para obtener el compuesto del título (4,47 g).

MS: $[M+H]^+$ 365,2.

(C) 6-cloro-2-(piperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

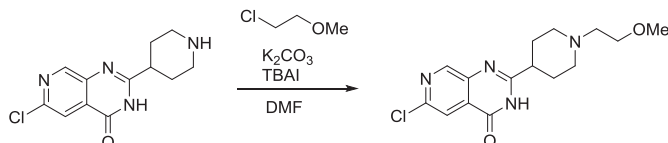


Después de agitar una mezcla de 4-(6-cloro-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-*d*]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,41 g) y ácido fórmico (15 mL) a 70 °C durante 30 minutos, se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. Al sólido restante se agregó una solución de hidróxido de amonio al 5 % y el precipitado se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (2,91 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,64–1,94 (4H, m), 2,57–2,77 (3H, m), 3,11 (2H, d, $J = 12,1$

Hz), 7,86 (1H, s), 8,75 (1H, d, $J = 0,8\text{Hz}$). MS: $[M+H]^+$ 265,2.

(D) 6-cloro-2-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

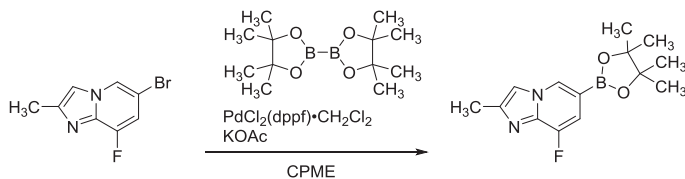


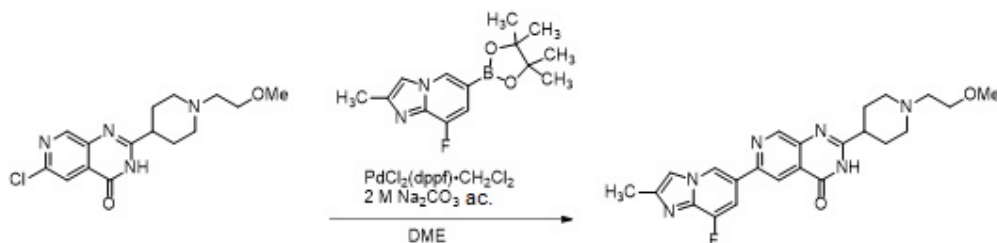
Después se agitó una mezcla de 6-cloro-2-(piperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (1,20 g), 1-cloro-2-metoxietano (0,455 mL), carbonato de potasio (1,25 g), yoduro de tetrabutilamonio (167 mg) y DMF (15 mL) a 90 °C durante la noche y se agregó adicionalmente salmuera saturada a temperatura ambiente, seguida de mezcla. La mezcla se extrajo con THF/1,2-dimetoxietano. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se lavó con diisopropiléter/acetato de etilo para obtener el compuesto del título (701 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,70–1,93 (4H, m), 1,95–2,10 (2H, m), 2,42–2,64 (3H, m), 2,97 (2H, d, $J = 11,7\text{ Hz}$), 3,24 (3H, s), 3,44 (2H, t, $J = 5,9\text{ Hz}$), 7,93 (1H, d, $J = 0,8\text{ Hz}$), 8,84 (1H, d, $J = 0,8\text{ Hz}$), 12,56 (1H, brs). MS: $[M+H]^+$ 323,2.

(E)

6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



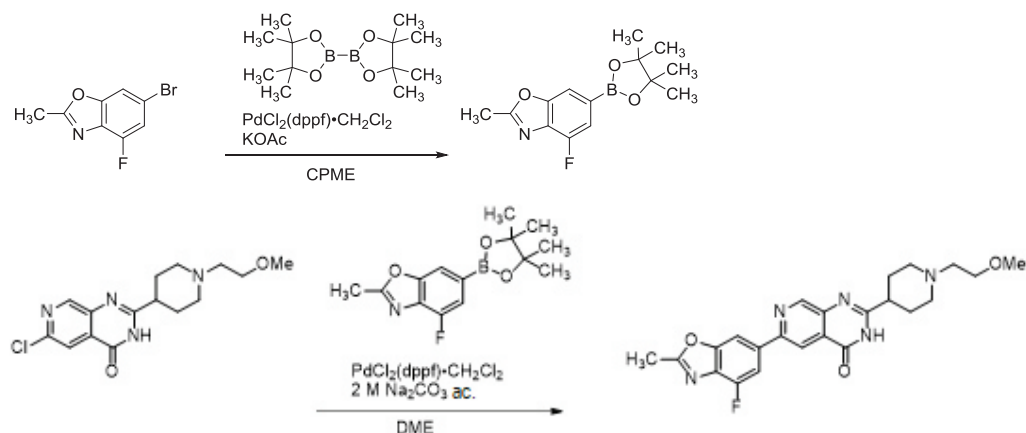


Se agitó una mezcla de 6-bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina (120 mg), bis(pinacolato)diboro (160 mg), acetato de potasio (103 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (21,4 mg) y ciclopentil metil éter (3 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Luego de filtrar la mezcla obtenida a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Se agitó una mezcla de la sustancia obtenida, 6-cloro-2-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (155 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (19,6 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (0,48 mL) y 1,2-dimetoxietano (3 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después de agregar agua a la mezcla obtenida y retirar los componentes insolubles mediante filtración, el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Después de secar la capa orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. Después de purificar el sólido restante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (101 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,73–1,95 (4H, m), 2,05 (2H, t, $J = 10,8$ Hz), 2,38 (3H, s), 2,42–2,66 (3H, m), 3,00 (2H, d, $J = 11,3$ Hz), 3,25 (3H, s), 3,45 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 7,83–7,94 (2H, m), 8,44 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 9,04 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 9,30 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 12,50 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437,3.

Ejemplo práctico 113

6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



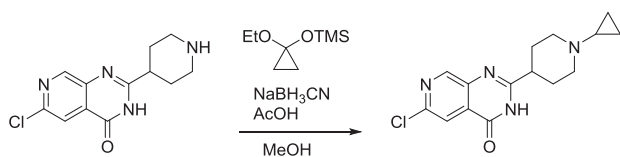
Se agitó una mezcla de 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol (202 mg), bis(pinacolato)diboro (268 mg), acetato de potasio (173 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (35,9 mg) y ciclopentil metil éter (3 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Luego de filtrar la mezcla obtenida a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Se agitó una mezcla de la sustancia obtenida, 6-cloro-2-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (200 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (101 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (0,62 mL) y 1,2-dimetoxietano (4 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después de agregar agua a la mezcla obtenida y retirar los componentes insolubles mediante filtración, el filtrado se extrajo con acetato de etilo/THF. Después de secar la capa orgánica obtenida obre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (98,9 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,73–1,95 (4H, m), 1,97–2,10 (2H, m), 2,57 (3H, d, $J = 11,7$ Hz), 2,68 (3H, s), 2,99 (2H, d, $J = 11,3$ Hz), 3,25 (3H, s), 3,45 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 8,07 (1H, dd, $J = 11,9, 1,3$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,53 (1H, s), 9,06 (1H, s), 12,53 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,3.

Ejemplo práctico 114

2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

(A) 6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

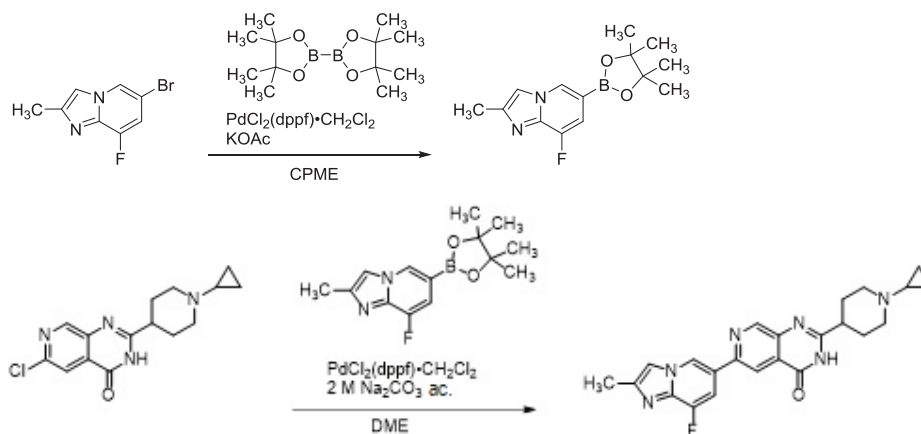


Se agitó una mezcla de 6-cloro-2-(piperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (1,0 g), ((1-etoxiciclopropil)oxi)(trimetil)silano (3,8 mL), cianotrihidridoborato de sodio (475 mg), ácido acético (2,27 mL) y metanol (14 mL) a 60 °C durante 15 horas y se agregó adicionalmente una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente, y se mezclaron. Luego se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica obtenida con agua y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido restante se lavó con diisopropiléter para obtener el compuesto del título (910 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,2.

(B)

2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

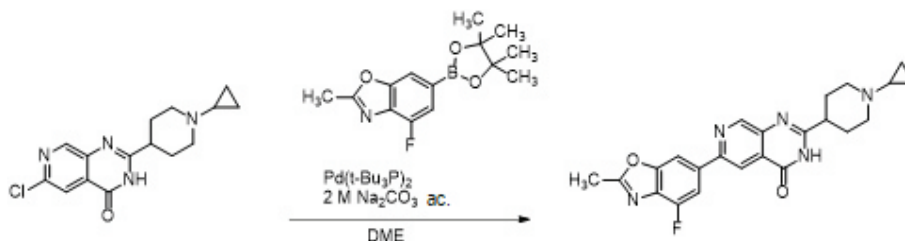


Se agitó una mezcla de 6-bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina (293 mg), bis(pinacolato)diboro (390 mg), acetato de potasio (251 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (52,3 mg) y ciclopentil metil éter (3 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 60 minutos. Luego de filtrar la mezcla obtenida a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. Se agitó una mezcla de sustancia obtenida, 6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (300 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (40,2 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (1,48 mL) y 1,2-dimetoxietano (15 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 50 minutos y se filtró el precipitado. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (62 mg).

MS: $[M+H]^+$ 419,3.

Ejemplo práctico 115

2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



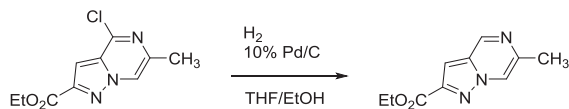
Se agitó una mezcla de 4-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1,3-benzoxazol (409 mg), 6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (300 mg), bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0) (50,3 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (1,48 mL) y 1,2-dimetoxietano (15 mL) en condiciones de irradiación de microondas a 130 °C durante 50 minutos y el precipitado se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (27 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,27–0,50 (4H, m), 1,59–1,70 (1H, m), 1,71–1,84 (2H, m), 1,85–1,95 (2H, m), 2,14–2,30 (2H, m), 2,57–2,65 (1H, m), 2,68 (3H, s), 3,04 (2H, d, *J* = 11,3 Hz), 8,06 (1H, dd, *J* = 11,9, 1,3 Hz), 8,36 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 8,52 (1H, s), 8,97–9,14 (1H, m), 12,51 (1H, brs). MS: [M+H]⁺ 420,3.

Ejemplo práctico 116

6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

(A) 6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxilato de etilo

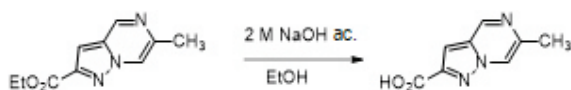


Después de agitar una mezcla de 4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxilato de etilo (1 g), paladio-carbón activado (paladio al 10 %) (261 mg), trietilamina (1,16 mL), etanol (150 mL) y THF (50 mL) a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 13 minutos, se retiró el catalizador mediante filtración y los componentes volátiles se

destilaron del filtrado a presión reducida. La sustancia obtenida se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (553 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,34 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,48 (3H, d, $J = 1,1$ Hz), 4,37 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,72 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 9,21 (1H, d, $J = 1,5$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 206,1.

(B) ácido 6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxílico

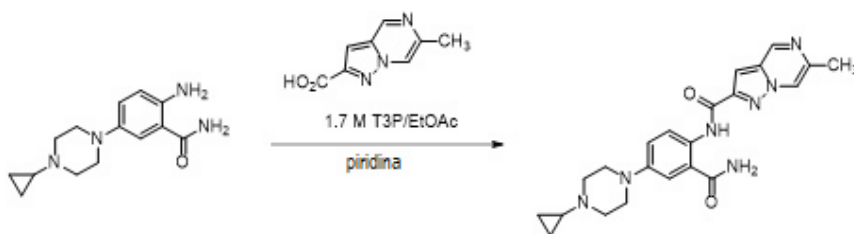


A una mezcla de 6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxilato de etilo (545 mg) y etanol (6 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (6,64 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y se agregó ácido clorhídrico 2,0 M a temperatura ambiente para ajustar el pH a alrededor de 3. El precipitado resultante se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua, etanol y acetato de etilo para obtener el compuesto del título (439 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,48 (3H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,67–8,70 (1H, m), 9,19 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 13,28 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 178,1.

(C)

N-[2-carbamoyl-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxamida

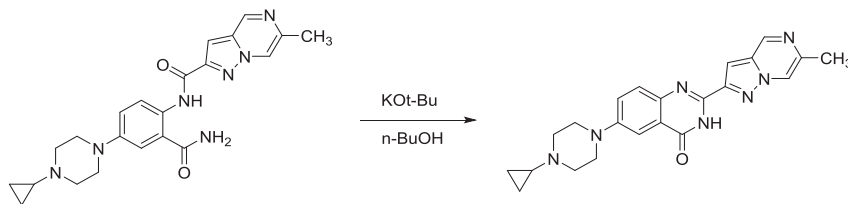


Se agitó una mezcla de ácido 6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxílico (300 mg), una

solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico/acetato de etilo (1,49 mL) y piridina (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora y se agregó adicionalmente 2-amino-5-(4-ciclopropilpiperizin-1-il)benzamida (529 mg). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó agua (2 mL) y una solución acuosa de carbonato de potasio al 15 % (1 mL) al sólido restante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego el sólido obtenido mediante filtración del precipitado se lavó con agua, metanol y acetato de etilo. El sólido obtenido se agitó en THF/metanol y se filtró el precipitado. Luego el sólido obtenido se lavó con metanol y acetato de etilo para obtener el compuesto del título (636 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,32–0,49 (4H, m), 1,62–1,72 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,62–2,77 (4H, m), 3,10–3,20 (4H, m), 7,15 (1H, dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,62 (1H, brs), 8,28 (1H, brs), 8,54 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,70–8,74 (1H, m), 9,21 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 12,50 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,2.

(D) 6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



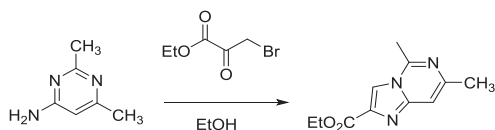
Se agitó una mezcla de *N*-[2-carbamoyl-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxamida (610 mg), *tert*-butóxido de potasio (cantidad catalítica) y 1-butanol (20 mL) a 120 °C durante 10 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua, etanol y acetato de etilo para obtener el compuesto del título (405 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,45–0,53 (4H, m), 1,64–1,74 (1H, m), 2,59 (3H, d, $J = 0,8$ Hz), 2,77–2,84 (4H, m), 3,29–3,39 (4H, m), 7,41–7,49 (2H, m), 7,67 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,17–8,21 (1H, m), 9,07 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 10,02 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402,2.

Ejemplo práctico 117

6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(5,7-dimetilimidazo[1,2-c]pirimidin-2-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

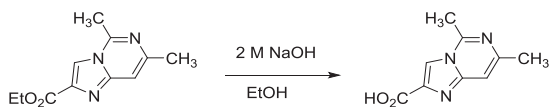
(A) 5,7-dimetilimidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxilato de etilo



A una mezcla de 2,6-dimetil-4-aminopirimidina (5,0 g) y etanol (20 mL) se agregó 3-bromo-2-oxopropionato de etilo (9,9 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla obtenida se concentró mediante destilación de los componentes volátiles a presión reducida y el precipitado se filtró. Luego los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida. A la sustancia obtenida se le agregó una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se recrystalizó a partir de etanol/diisopropiléter para obtener el compuesto del título (837 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,33 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,42 (3H, d, $J = 0,8$ Hz), 2,80 (3H, s), 4,33 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,30–7,33 (1H, m), 8,50 (1H, d, $J = 1,1$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 220,1.

(B) ácido 5,7-dimetilimidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxílico



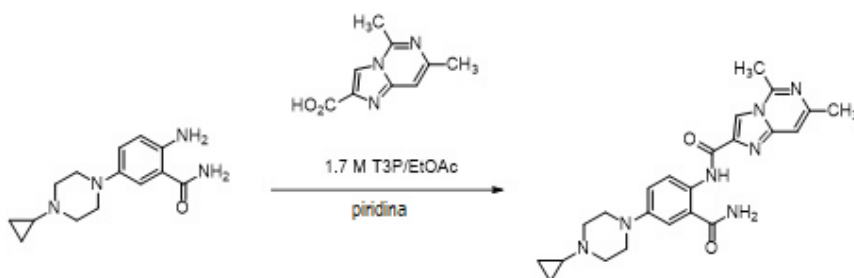
A una mezcla de 5,7-dimetilimidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxilato de etilo (930 mg) y etanol

(10 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (848 mg) y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 50 °C durante 1 hora. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y se agregó ácido clorhídrico 6,0 M a temperatura ambiente para ajustar el pH a 3-4. La mezcla se purificó mediante columna de resina HP-20 (agua y acetona) y se recristalizó a partir de agua/acetona para obtener el compuesto del título (742 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,41 (3H, s), 2,77 (3H, s), 7,25 (1H, s), 8,23 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 192,1.

(C)

N-[2-carbamoyl-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-(5,7-dimetilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxamida

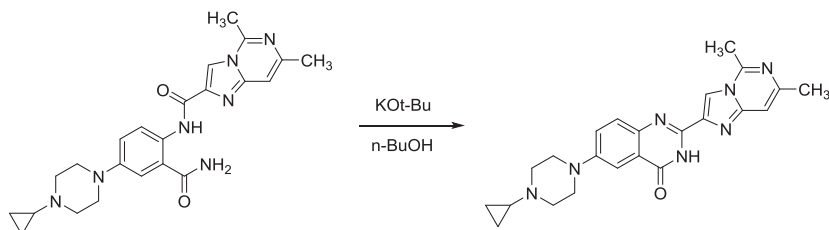


Se agitó una mezcla de ácido 5,7-dimetilimidazo[1,2-*c*]pirimidina-2-carboxílico (250 mg), una solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico/acetato de etilo (1,25 mL) y piridina (5 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agregó adicionalmente 2-amino-5-(4-ciclopropilpiperidin-1-il)benzamida (441 mg). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó agua (2 mL) y una solución acuosa de carbonato de potasio al 15 % (1 mL) al sólido restante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua, metanol y diisopropiléter para obtener el compuesto del título (262 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,32–0,49 (4H, m), 1,47–1,71 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,63–2,74 (4H, m), 2,82 (3H,s), 3,06–3,22 (4H, m), 7,14 (1H, dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,37 (1H, s), 7,59 (1H, brs), 8,22 (1H, brs), 8,42 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 12,32 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434,3.

(D)

6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(5,7-dimetilimidazo[1,2-c]pirimidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agitó una mezcla de

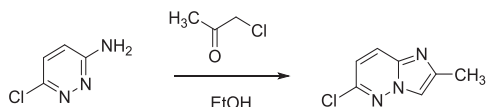
N-[2-carbamoyl-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-(5,7-dimetilimidazo[1,2-c]pirimidina-2-carboxamida (260 mg), *tert*-butóxido de potasio (cantidad catalítica) y 1-butanol (10 mL) a 120 °C durante 10 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de filtrar el precipitado resultante y lavarlo con etanol, el sólido obtenido se recrystalizó a partir de THF/metanol/agua para obtener el compuesto del título (148 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,44–0,54 (4H, m), 1,65–1,73 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,76–2,85 (4H, m), 2,86 (3H, s), 3,29–3,37 (4H, m), 7,21 (1H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 9,1, 3,0$ Hz), 7,63–7,69 (2H, m), 8,23 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 10,31 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,3.

Ejemplo práctico 118

6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona

(A) 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina

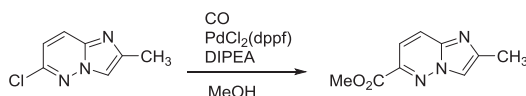


Se calentó una mezcla de 3-amino-6-cloropiridazina (5,5 g), 1-cloroacetona (3,93 g) y etanol

(20 mL) a reflujo durante 3 horas. Se agregó 1-cloroacetona (1,85 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de agregar 1-cloroacetona (1,85 g) nuevamente y calentar la mezcla a reflujo durante 2 horas, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El precipitado resultante se retiró mediante filtración y se lavó con etanol y luego se agregó agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al sólido obtenido. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF. Se lavó la capa orgánica obtenida con agua y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó a partir de metanol/diisopropiléter para obtener el compuesto del título (691 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,40 (3H, s), 7,28 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 8,11 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 168,1.

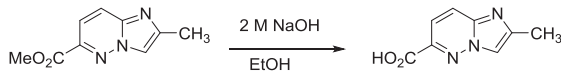
(B) 2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxilato de etilo



Después de agitar una mezcla de 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (1,38 g), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (602 mg), diisopropiletilamina (3,19 g) y metanol (10 mL) en atmósfera de monóxido de carbono (0,5 MPa) a 120 °C durante 8 horas, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (318 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,44 (3H, d, $J = 0,8$ Hz), 3,94 (3H, s), 7,67 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 8,25 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 192,1.

(C) ácido 2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxílico

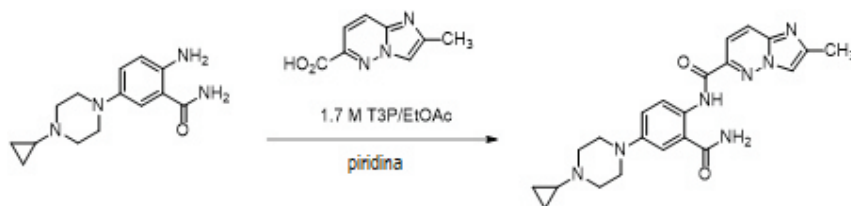


A una mezcla de 2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxilato de etilo (310 mg) y etanol (4 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (4,05 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y se agregó ácido clorhídrico 2,0 M a temperatura ambiente para ajustar el pH a alrededor de 3. El precipitado resultante se retiró por filtración y luego se lavó con agua, etanol y acetato de etilo para obtener el compuesto del título (144 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,44 (3H, brs), 7,65 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,21 (1H, brs), 13,84 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 178,1.

(D)

N-[2-carbamoyl-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxamida

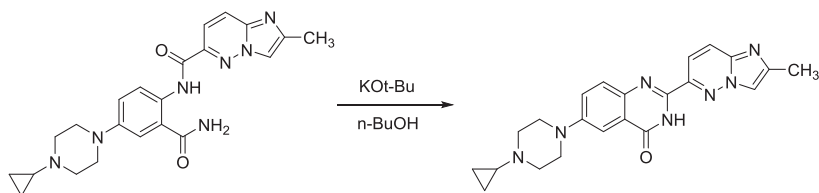


Se agitó una mezcla de ácido 2-metilimidazo[1,2-*b*]piridaziina-2-carboxílico (140 mg), una solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico/acetato de etilo (0,65 mL) y piridina (3 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora y se agregó adicionalmente 2-amino-5-(4-ciclopropilpiperidin-1-il)benzamida (229 mg). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó agua (2 mL) y una solución acuosa de carbonato de potasio al 15 % (1 mL) al sólido restante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido obtenido mediante filtración del precipitado se lavó con agua, metanol y diisopropiléter para obtener el compuesto del título (275 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,18–0,75 (4H, m), 1,67 (1H, brs), 2,46 (3H, brs), 2,69 (4H,

brs), 3,16 (4H, brs), 7,17 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,34 (1H, brs), 7,53–7,87 (2H, m), 8,02–8,25 (2H, m), 8,32 (1H, brs), 8,54 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 12,89 (1H, brs). MS: $[M+H]^+$ 420,2.

(E) 6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



Se agitó una mezcla de *N*-[2-carbamoyl-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carboxamida (260 mg) y 1-butanol (10 mL) a 120 °C durante 2 horas y se agregó *tert*-butoxido de potasio (cantidad catalítica). Luego la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se lavó con etanol para obtener el compuesto del título (158 mg).

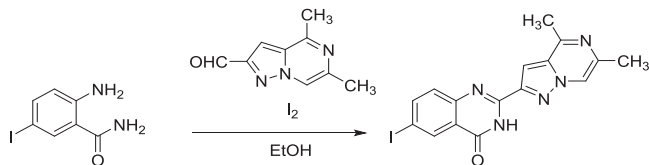
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,45–0,54 (4H, m), 1,63–1,75 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,76–2,85 (4H, m), 3,32–3,41 (4H, m), 7,44 (1H, dd, $J = 9,1, 3,0$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,96 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 10,29 (1H, brs). MS: $[M+H]^+$ 402,2.

Ejemplo práctico 119

2trifluoroacetato de

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

(A) 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-yodoquinazolin-4(3*H*)-ona

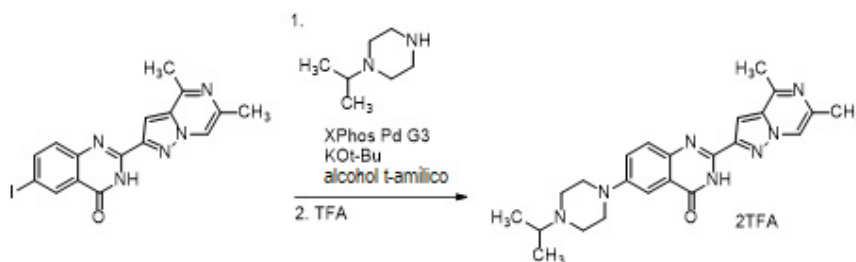


A una mezcla de 2-amino-5-yodobenzamida (2,00 g), 4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carbaldehído (1,34 g) y etanol (65 mL) se agregó yodo

(2,91 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, el sólido resultante se retiró por filtración y se lavó con etanol. El sólido obtenido se lavó con etanol/agua (2:1) y etanol para obtener el compuesto del título (2,86 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8,55 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,16 (1H, dd, $J = 8,5$, 2,1 Hz), 7,75 (1H, s), 7,57 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 2,76 (3H, s), 2,48 (3H, s).

(B) Bistrifluoroacetato de
2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



Se agitó una mezcla de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-yodoquinazolin-4(3*H*)-ona (125 mg), *tert*-butóxido de potasio (135 mg), metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (25,5 mg), alcohol *tert*-amílico (1 mL) y 1-isopropilpiperazina (115 mg) en condiciones de irradiación de microondas a 180 °C durante 1 hora. Después de agregar sulfóxido de dimetilo (1 mL) y metanol (3 mL) y filtrar la mezcla a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron mediante calentamiento del filtrado a 60 °C. La sustancia obtenida se purificó mediante HPLC [YMC-Triart C18, acetonitrilo con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %] para obtener el compuesto del título (32,6 mg).

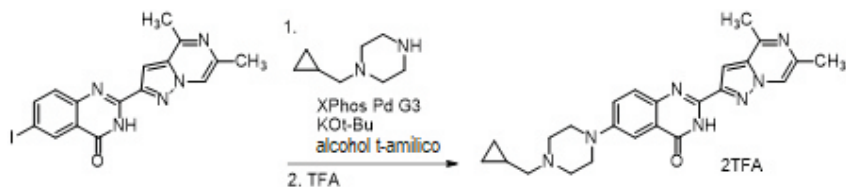
MS: $[\text{M}-2\text{TFA}+\text{H}]^+$ 418,2.

Ejemplo práctico 120

Trifluoroacetato

de

6-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona



Se agitó una mezcla de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-yodoquinazolin-4(3H)-ona (83,4 mg), *tert*-butóxido de potasio (89,8 mg), metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (17 mg), alcohol *tert*-amílico (1 mL) y 1-ciclopropilmetil)piperazina (84 mg) en condiciones de irradiación de microondas a 180 °C durante 1 hora. Después de agregar sulfóxido de dimetilo (1 mL) y metanol (3 mL) y filtrar la mezcla a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron mediante calentamiento del filtrado a 60 °C. La sustancia obtenida se purificó mediante HPLC [YMC-Triart C18, acetonitrilo con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %] para obtener el compuesto del título (33,3 mg).

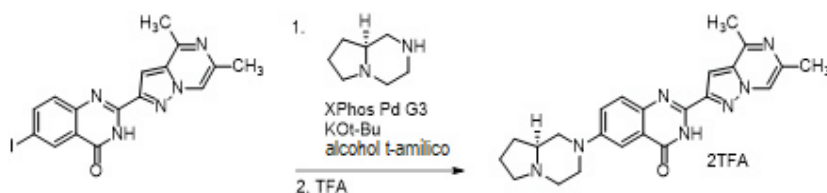
MS: $[M-2TFA+H]^+$ 430,2.

Ejemplo práctico 121

Trifluoroacetato

de

(S)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)quinazolin-4(3H)-ona

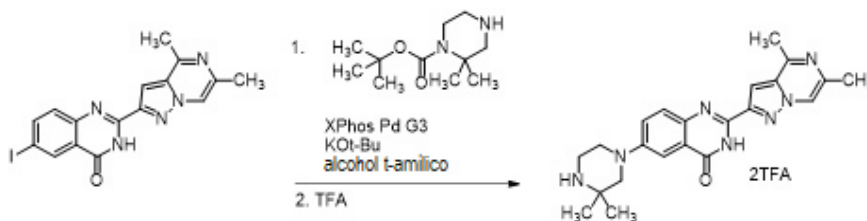


Se agitó una mezcla de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-yodoquinazolin-4(3*H*)-ona (83,4 mg), *tert*-butóxido de potasio (89,8 mg), metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (17 mg), alcohol *tert*-amílico (1 mL) y (*S*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina (76 mg) en condiciones de irradiación de microondas a 180 °C durante 1 hora. Después de agregar sulfóxido de dimetilo (1 mL) y metanol (3 mL) y filtrar la mezcla a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron mediante calentamiento del filtrado a 60 °C. La sustancia obtenida se purificó mediante HPLC [YMC-Triart C18, acetonitrilo con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %] para obtener el compuesto del título (14,2 mg).

MS: $[M-2TFA+H]^+$ 416,2.

Ejemplo práctico 122

Bistrifluoroacetato de 6-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



Se agitó una mezcla de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-yodoquinazolin-4(3*H*)-ona (125 mg), *tert*-butóxido de potasio (134,7 mg), metanosulfonato de

(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (25,5 mg), alcohol *terc*-amílico (1 mL) y 2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (193 mg) en condiciones de irradiación de microondas a 180 °C durante 1 hora. Después de agregar sulfóxido de dimetilo (1 mL) y metanol (3 mL) y filtrar la mezcla a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron mediante calentamiento del filtrado a 60 °C. La sustancia obtenida se purificó mediante HPLC [YMC-Triart C18, acetonitrilo con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %]. Después de agregar ácido trifluoroacético (0,3 mL) al sólido obtenido y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, los componentes volátiles se destilaron para obtener el compuesto del título (33,5 mg).

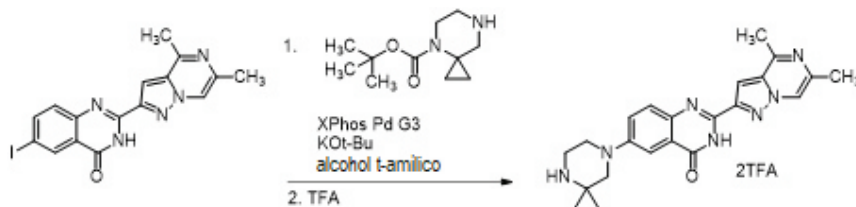
MS: $[M-2TFA+H]^+$ 404,2.

Ejemplo práctico 123

Bistrifluoroacetato

de

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



Se

agitó

una

mezcla

de

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-yodoquinazolin-4(3*H*)-ona (125 mg), *terc*-butóxido

de potasio

(134,7 mg),

metanosulfonato

de

(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (25,5

mg), alcohol *terc*-amílico (1 mL) y 4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de *terc*-butilo (191

mg) en condiciones de irradiación de microondas a 180 °C durante 1 hora. Después de

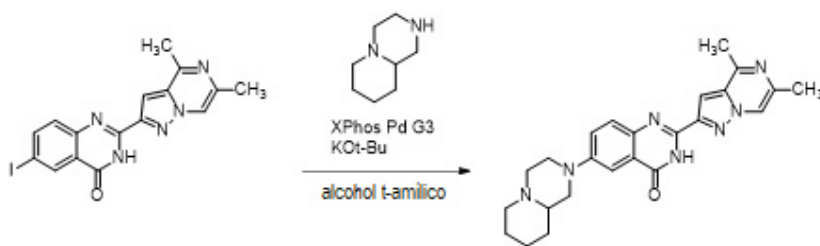
agregar sulfóxido de dimetilo (1 mL) y metanol (3 mL) y filtrar la mezcla a través de Celite, los

componentes volátiles se destilaron mediante calentamiento del filtrado a 60 °C. La sustancia obtenida se purificó mediante HPLC [YMC-Triart C18, acetonitrilo con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %]. Después de agregar ácido trifluoroacético (0,3 mL) al sólido obtenido y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, los componentes volátiles se destilaron para obtener el compuesto del título (33,5 mg).

MS: $[M-2TFA+H]^+$ 402,2.

Ejemplo práctico 124

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (eutómero)



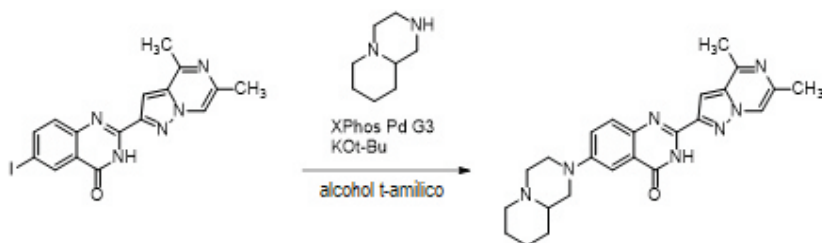
Se agitó una mezcla de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-yodoquinazolin-4(3*H*)-ona (83,4 mg), terc-butoxido de potasio (89,8 mg), metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (17 mg), alcohol *terc*-amílico (1 mL) y octahidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazina (84 mg) (racemato) en condiciones de irradiación de microondas a 180 °C durante 1 hora. Después de agregar sulfóxido de dimetilo (1 mL) y metanol (3 mL) y filtrar la mezcla a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron mediante calentamiento del filtrado a 60 °C. La sustancia obtenida se purificó mediante HPLC [YMC-Triart C18, acetonitrilo con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %]. El sólido

obtenido se resolvió ópticamente (CHIRALCEL OJ-H, hexano/etanol/dietilamina) para obtener el compuesto del título (9,6 mg).

(Eutómero) MS: $[M+H]^+$ 430,3. Tiempo de retención: TR1 = 14,4 min.

Ejemplo práctico 125

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (eutómero) y
2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (distómero)



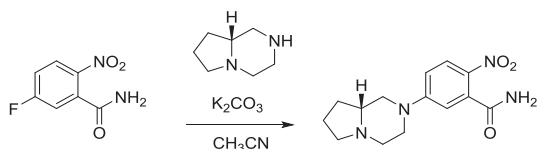
Se agitó una mezcla de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-yodoquinazolin-4(3*H*)-ona (83,4 mg), terc-butóxido de potasio (89,8 mg), metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (17 mg), alcohol *terc*-amílico (1 mL) y octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina (84 mg) (racemato) en condiciones de irradiación de microondas a 180 °C durante 1 hora. Después de agregar DMSO (1 mL) y metanol (3 mL) y filtrar la mezcla a través de Celite, los componentes volátiles se destilaron mediante calentamiento del filtrado a 60 °C. La sustancia obtenida se purificó mediante HPLC [YMC-Triart C18, acetonitrilo con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua con contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %]. El sólido obtenido se resolvió ópticamente (CHIRALCEL OJ-H, hexano/etanol/dietilamina) para obtener el compuesto del título (8,8 mg).

(Distómero) MS: $[M+H]^+$ 430,2. Tiempo de retención: TR2 = 19,7 min.

Ejemplo práctico 126

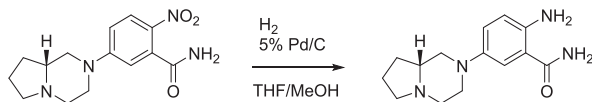
(*R*)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)quinazol in-4(3*H*)-ona

(A) (*R*)-5-(hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-2-nitrobenzamida



Se agitó una mezcla de 5-fluoro-2-nitrobenzamida de etilo (5,84 g), (*R*)-octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina (5,20 g), carbonato de potasio (6,57 g) y acetonitrilo (130 mL) a 50 °C durante la noche. Después de agregar agua (130 mL) y destilar los componentes volátiles a presión reducida, el precipitado se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (8,79 g).

(B) (*R*)-2-amino-5-(hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)benzamida



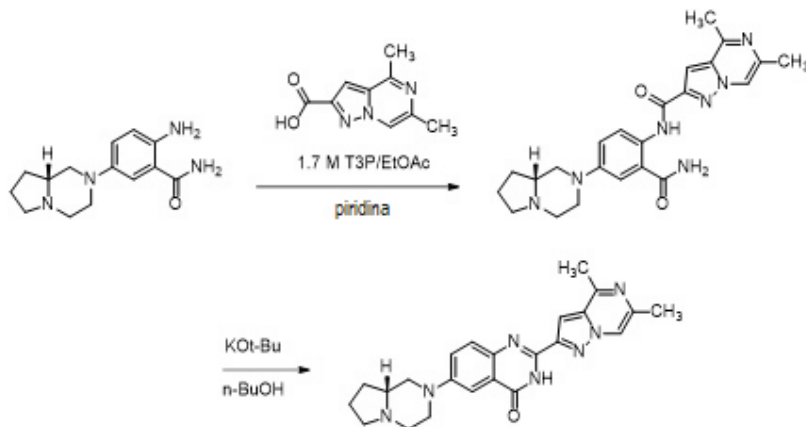
Después de agitar una mezcla de (*R*)-5-(hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-2-nitrobenzamida (8,79 g), paladio-carbón activado (paladio al 5 %) (879 mg), metanol (90 mL) y THF (90 mL) a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, el catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se lavó con metanol. Los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (6,21 g).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,74 (1H, s), 7,05 (1H, *J* = 2,6 Hz, d), 6,99 (1H, s), 6,88–6,93 (1H, m), 6,58–6,61 (1H, m), 6,04 (2H, s), 3,51 (1H, *J* = 9,8 Hz, d), 3,29–3,38 (1H, m),

2,96–3,02 (2H, m), 2,57–2,65 (1H, m), 2,18–2,32 (2H, m), 2,01–2,10 (2H, m), 1,66–1,79 (3H, m), 1,28–1,41 (1H, m). MS: $[M+H]^+$ 261,2.

(C)

(*R*)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



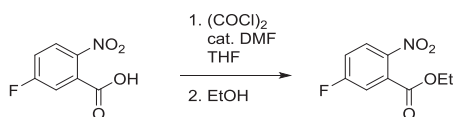
Se agitó una mezcla de ácido 4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxílico (4,55 g), (*R*)-2-amino-5-(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)benzamida (6,19 g), una solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico /acetato de etilo (21 mL) y piridina (60 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó agua (120 mL) y una solución acuosa de carbonato de potasio al 15 % (120 mL) al sólido restante y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido obtenido por filtración se lavó con agua y diisopropiléter. Al sólido obtenido se agregó 1-butanol (150 mL) y *terc*-butóxido de potasio (267 mg) y luego la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche y se enfrió a 60 °C. Se agregó adicionalmente acetato de etilo (150 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró y luego se lavó con 1-butanol/acetato de etilo (1:1) y acetato de etilo. El sólido obtenido se recrystalizó a partir de 1-butanol/heptano para obtener el compuesto del título (6,84 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,09 (1H, s), 8,52 (1H, s), 7,62–7,67 (3H, m), 7,49 (1H, s), 3,98 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 3,83 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,03–3,14 (2H, m), 2,84–2,92 (1H, m), 2,75 (3H, s), 2,51–2,58 (1H, m), 2,48 (3H, d, $J = 0,8$ Hz), 2,25–2,32 (1H, m), 2,11 (2H, q, $J = 8,8$ Hz), 1,89 (1H, dd, $J = 15,9, 9,8$ Hz), 1,69–1,77 (2H, m), 1,45 (1H, td, $J = 11,0, 7,0$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,3.

Ejemplo práctico 127

(S)-6-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-quinazolin-4(3H)-ona

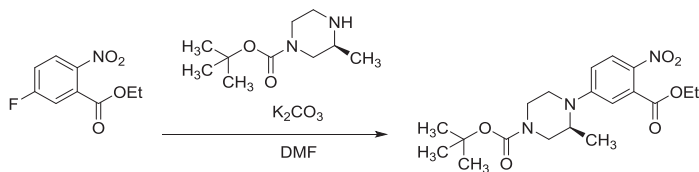
(A) 5-fluoro-2-nitrobenzoato de etilo



A una mezcla de ácido 5-fluoro-2nitrobenzoico (20,0 g), DMF (0,084 mL) y THF (100 mL) se agregó cloruro de oxalilo (10,4 mL) por goteo a temperatura ambiente y luego la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla obtenida a presión reducida, se agregó etanol (50 mL) a temperatura ambiente, seguido de mezcla. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. Se agregó adicionalmente una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la misma temperatura y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (24,5 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8,22 (1H, $J = 8,9, 4,7$ Hz, dd), 7,77 (1H, $J = 8,3, 2,6$ Hz, dd), 7,65–7,72 (1H, m), 4,34 (2H, $J = 7,0$ Hz, q), 1,29 (3H, $J = 7,0$ Hz, t).

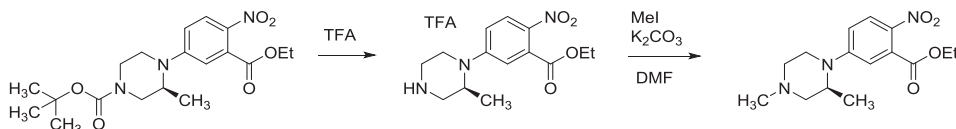
(B) (S)-4-(3-etoxicarbonil-4-nitrofenil)-3-metilpiperadina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó una mezcla de 5-fluoro-2-nitrobenzoato de etilo (4,00 g), (S)-3-metilpiperadina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,13 g), carbonato de potasio (3,89 g) y DMF (20 mL) a 100 °C durante 1 día. Después de agregar agua a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y extraer la mezcla con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los componentes volátiles se destilaron a presión reducida y la sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/ hexano) para obtener el compuesto del título (5,76 g).

MS: $[M+H]^+$ 394,3.

(C) (S)-5-(2,4-dimetilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzoato de etilo

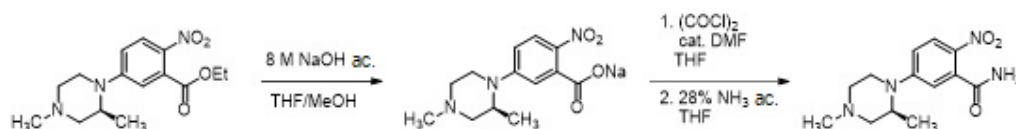


Después de agitar una mezcla de (S)-4-(3-etoxicarbonil-4-nitrofenil)-3-metilpiperadina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,42 g) y ácido trifluoroacético (20 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. A la sustancia restante se agregó tolueno y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A la sustancia restante se agregó tolueno nuevamente y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A una mezcla de la sustancia obtenida y DMF (35 mL) se agregó carbonato de potasio (6,00 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego se agregó adicionalmente yodometano (0,706 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agregar agua a la mezcla a temperatura ambiente

y extraer la mezcla con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1,97 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8,01 (1H, $J = 9,4$ Hz, d), 6,99–7,06 (2H, m), 4,30 (3H, $J = 7,2$ Hz, q), 3,74–3,79 (1H, m), 3,08–3,17 (1H, m), 2,84–2,89 (1H, m), 2,70–2,73 (1H, m), 2,11–2,20 (4H, m), 1,91–1,99 (1H, m), 1,27 (3H, $J = 7,2$ Hz, t), 1,16 (3H, $J = 6,4$ Hz, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308,2.

(D) (S)-5-(2,4-dimetilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzamida

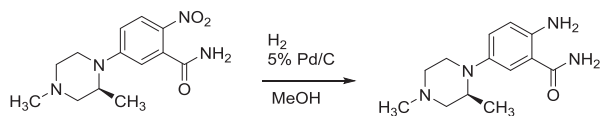


A una mezcla de (S)-5-(2,4-dimetilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzoato de etilo (1,76 g), metanol (8 mL) y THF (8 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M (0,93 mL) a temperatura ambiente y luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla obtenida a presión reducida, se agregó tolueno/THF al sólido restante y los componentes volátiles se destilaron adicionalmente a presión reducida. Al sólido restante se agregó tolueno/THF nuevamente y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A una mezcla del sólido obtenido, DMF (0,045 mL) y THF (30 mL) se agregó cloruro de oxalilo (1,50 mL) por goteo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla obtenida a presión reducida, se agregó THF (30 mL) y se mezclaron, y la mezcla se agregó por goteo a una solución de hidróxido de amonio al 28 % (30 mL) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1

hora. Además, se agregó agua a la misma temperatura y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1,08 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,95 (1H, $J = 9,4$ Hz, d), 7,85 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,96 (1H, $J = 9,4$, 3,0 Hz, dd), 6,79 (1H, $J = 3,0$ Hz, d), 4,24–4,31 (1H, m), 3,69–3,74 (1H, m), 3,05–3,15 (1H, m), 2,84–2,88 (1H, m), 2,70–2,74 (1H, m), 2,10–2,20 (4H, m), 1,90–1,99 (1H, m), 1,15 (3H, $J = 6,8$ Hz, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,2.

(E) (S)-2-amino-5-(2,4-dimetilpiperadin-1-il)benzamida

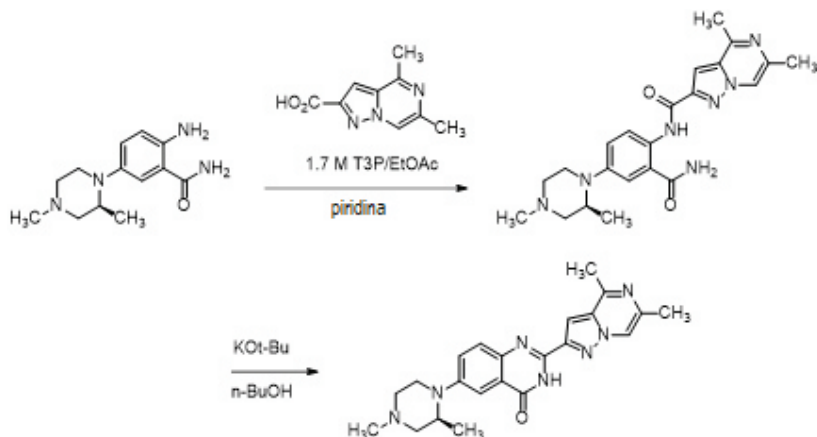


Después de agitar una mezcla de (S)-5-(2,4-dimetilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzamida (1,24 g), paladio-carbón activado (paladio al 5 %) (124 mg) y metanol (10 mL) a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, el catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se lavó con metanol. Los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida y la sustancia obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/ hexano) para obtener el compuesto del título (1,06 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,73 (1H, s), 7,15 (1H, $J = 2,6$ Hz, d), 6,97 (1H, s), 6,91 (1H, $J = 8,7$, 2,6 Hz, dd), 6,61 (1H, $J = 8,7$ Hz, d), 6,18 (2H, s), 3,32–3,38 (1H, m), 2,82–2,96 (2H, m), 2,34–2,44 (2H, m), 2,14–2,20 (4H, m), 0,81 (3H, $J = 6,0$ Hz, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249,2.

(F)

(S)-6-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona

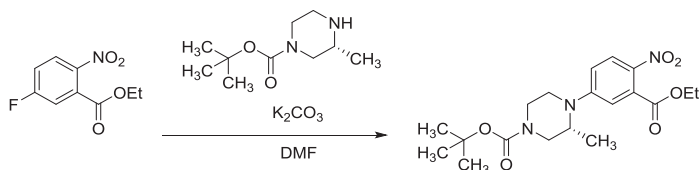


Se agitó una mezcla de ácido 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (0,816 g), (S)-2-amino-5-(2,4-dimetilpiperadin-1-il)benzamida (1,06 g), una solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico /acetato de etilo (3,8 mL) y piridina (10 mL) a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó agua (20 mL) y una solución acuosa de carbonato de potasio al 15 % (20 mL) al sólido restante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido obtenido por filtración se lavó con agua y diisopropiléter. Después de agregar 1-butanol (30 mL) y *tert*-butóxido de potasio (50,0 mg) al sólido obtenido y agitar la mezcla a 120 °C durante la noche, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de etanol/hexano para obtener el compuesto del título (1,22 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,03 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,62–7,65 (2H, m), 7,53 (1H, $J = 9,3, 2,8$ Hz, dd), 7,40 (1H, $J = 3,0$ Hz, d), 4,18–4,20 (1H, m), 3,43–3,47 (1H, m), 3,03–3,11 (1H, m), 2,85–2,89 (1H, m), 2,69–2,73 (4H, m), 2,45 (3H, s), 2,22–2,28 (4H, m), 2,02–2,10 (1H, m), 1,08 (3H, $J = 6,8$ Hz, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404,2.

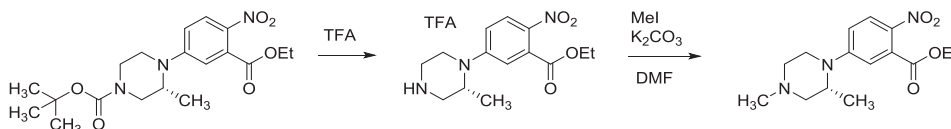
Ejemplo práctico 128

(R)-6-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-quinazolin-4(3H)-ona

(A) (*R*)-4-(3-etoxicarbonil-4-nitrofenil)-3-metilpiperadina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se agitó una mezcla de 5-fluoro-2-nitrobenzoato de etilo (5,00 g), (*R*)-3-metilpiperadina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,17 g), carbonato de potasio (4,86 g) y DMF (20 mL) a 100 °C durante 12 horas. Después de agregar agua a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y extraer la mezcla con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (6,07 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8,03 (1H, $J = 9,1$ Hz, d), 6,99–7,06 (2H, m), 4,27–4,34 (3H, m), 3,75–3,91 (3H, m), 3,10–3,24 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,27 (3H, $J = 7,0$ Hz, t), 1,07 (3H, $J = 6,4$ Hz, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394,2.

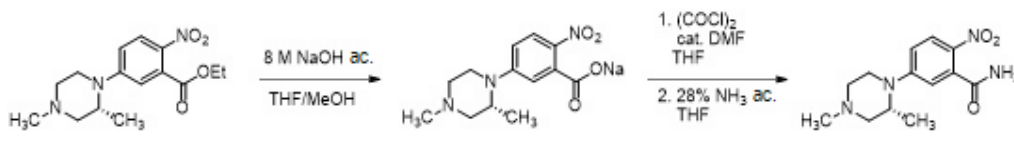
(B) (*R*)-5-(2,4-dimetilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzoato de etilo

Después de agitar una mezcla de (*R*)-4-(3-etoxicarbonil-4-nitrofenil)-3-metilpiperadina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,95 g) y ácido trifluoroacético (30 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. A la sustancia restante se agregó tolueno y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A la sustancia restante se agregó tolueno nuevamente y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A una mezcla de la sustancia obtenida y DMF (30 mL) se agregó carbonato de potasio (5,18 g) a

temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego se agregó adicionalmente yodometano (0,563 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Después de agregar agua a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y extraer la mezcla con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (2,14 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8,01 (1H, $J = 9,4$ Hz, d), 6,99–7,06 (2H, m), 4,26–4,33 (3H, m), 3,74–3,78 (1H, m), 3,08–3,17 (1H, m), 2,84–2,89 (1H, m), 2,70–2,73 (1H, m), 2,11–2,23 (4H, m), 1,91–1,99 (1H, m), 1,27 (3H, $J = 7,2$ Hz, t), 1,16 (3H, $J = 6,4$ Hz, d) MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308,2.

(C) (*R*)-5-(2,4-dimetilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzamida

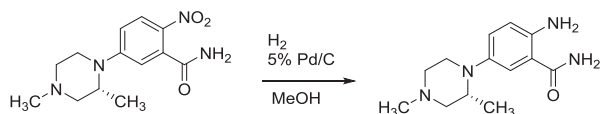


A una mezcla de (*R*)-5-(2,4-dimetilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzoato de etilo (2,14 g), metanol (10 mL) y THF (10 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M (1,1 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla obtenida a presión reducida, se agregó tolueno/THF al sólido restante y los componentes volátiles se destilaron adicionalmente a presión reducida. Al sólido restante se agregó tolueno/TH nuevamente y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A una mezcla del sólido obtenido, DMF (0,054 mL) y THF (20 mL) se agregó cloruro de oxalilo (1,83 mL) por goteo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de destilar los componentes volátiles

de la mezcla obtenida a presión reducida, se agregó THF (30 mL) y se mezcló. La mezcla se agregó por goteo a una solución de hidróxido de amonio al 28 % (20 mL) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Además, se agregó agua a la misma temperatura y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1,12 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,95 (1H, $J = 9,4$ Hz, d), 7,85 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,96 (1H, $J = 9,4$, 2,6 Hz, dd), 6,79 (1H, $J = 2,6$ Hz, d), 4,26–4,31 (1H, m), 3,69–3,73 (1H, m), 3,05–3,15 (1H, m), 2,84–2,88 (1H, m), 2,70–2,74 (1H, m), 2,10–2,20 (4H, m), 1,90–1,99 (1H, m), 1,15 (3H, $J = 6,4$ Hz, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,2.

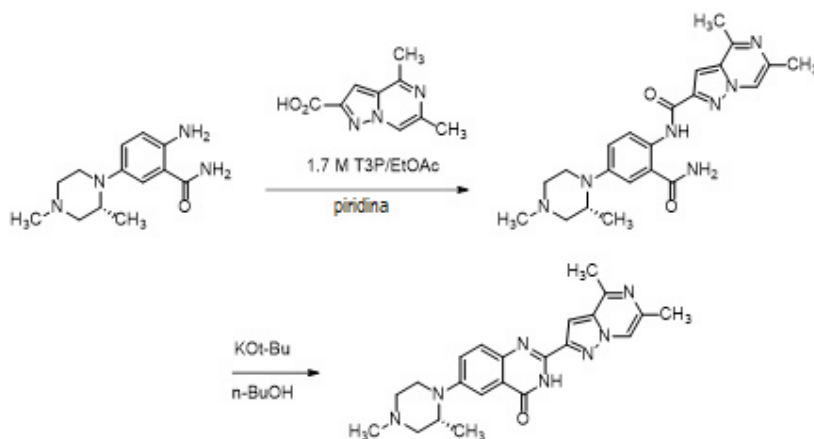
(D) (*R*)-2-amino-5-(2,4-dimetilpiperadin-1-il)benzamida



Después de agitar una mezcla de (*R*)-5-(2,4-dimetilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzamida (1,48 g), paladio-carbón activado (paladio al 5 %) (148 mg), metanol (15 mL) a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, el catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se lavó con metanol. Los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida y la sustancia obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/ hexano) para obtener el compuesto del título (1,22 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,72 (1H, s), 7,15 (1H, $J = 2,6$ Hz, d), 6,97 (1H, s), 6,91 (1H, $J = 9,1$, 2,6 Hz, dd), 6,61 (1H, $J = 9,1$ Hz, d), 6,18 (2H, s), 3,29–3,39 (2H, m), 2,82–2,96 (2H, m), 2,33–2,46 (2H, m), 2,14–2,20 (4H, m), 0,81 (3H, $J = 6,4$ Hz, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249,2.

(E) (R)-6-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-quinazolin-4(3H)-ona



Se agitó una mezcla de ácido 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (0,940 g), (R)-2-amino-5-(2,4-dimetilpiperadin-1-il)benzamida (1,22 g), una solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico /acetato de etilo (4,34 mL) y piridina (15 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó agua (15 mL) y una solución acuosa de carbonato de potasio al 15 % (15 mL) al sólido restante y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido obtenido por filtración se lavó con agua y diisopropiléter. Después de agregar 1-butanol (20 mL) y *tert*-butóxido de potasio (45,5 mg) al sólido obtenido y agitar la mezcla a 120 °C durante la noche, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (NH metanol/acetato de etilo) y se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título (0,968 g).

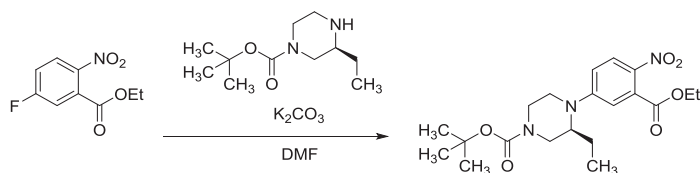
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,02 (1H, s), 8,49 (1H, $J = 0,8$ Hz, d), 7,61–7,64 (2H, m), 7,53 (1H, $J = 9,1$, 2,6 Hz, dd), 7,40 (1H, $J = 2,6$ Hz, d), 4,18–4,20 (1H, m), 3,43–3,47 (1H, m), 3,03–3,12 (1H, m), 2,85–2,89 (1H, m), 2,69–2,73 (4H, m), 2,45 (3H, $J = 0,8$ Hz, d), 2,22–2,28 (4H, m), 2,02–2,10 (1H, m), 1,08 (3H, $J = 6,4$ Hz, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404,2.

Ejemplo práctico 129

(S)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(2-etil-4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-on

a

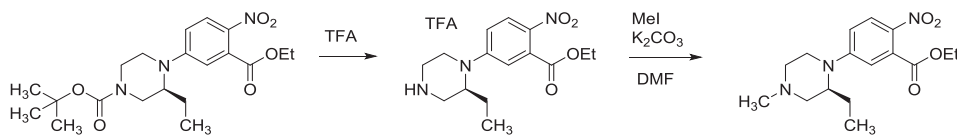
(A) (S)-4-(3-etoxicarbonil-4-nitrofenil)-3-etilpiperadina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó una mezcla de 5-fluoro-2-nitrobenzoato de etilo (2,00 g), (S)-3-etilpiperadina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,21 g), carbonato de potasio (1,95 g) y DMF (10 mL) a 100 °C durante 1 día. Después de agregar agua a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y extraer la mezcla con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada. Después de secar la mezcla sobre sulfato de magnesio anhidro, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (2,02 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8,02 (1H, $J = 9,4$ Hz, d), 6,99–7,06 (2H, m), 4,27–4,36 (2H, m), 3,99–4,07 (3H, m), 3,91–,96 (1H, m), 3,78–3,83 (1H, m), 3,13–3,16 (3H, m), 1,46–1,63 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,27 (3H, $J = 7,2$ Hz, t), 0,88 (3H, $J = 7,2$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,3.

(B) (S)-5-(2-etil-4-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzoato de etilo

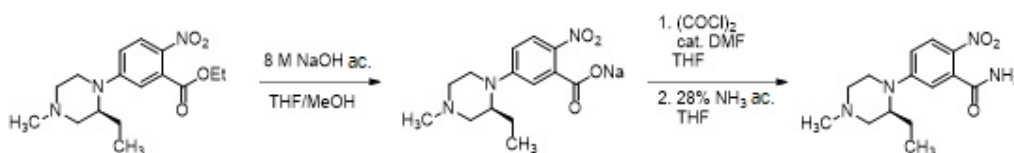


Después de agitar una mezcla de (S)-4-(3-etoxicarbonil-4-nitrofenil)-3-etilpiperadina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,02 g) y ácido trifluoroacético (15 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. A la sustancia restante se agregó tolueno y se

destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A la sustancia restante se agregó tolueno nuevamente y destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A una mezcla de la sustancia obtenida y DMF (10 mL) se agregó carbonato de potasio (2,74 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego se agregó yodometano (0,372 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agregar agua a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y extraer la mezcla con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada. Después de secar la mezcla sobre sulfato de magnesio anhidro, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1,36 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,99 (1H, $J = 9,1$ Hz, d), 6,98–7,05 (2H, m), 4,26–4,34 (2H, m), 4,04 (1H, $J = 7,2$ Hz, t), 3,78–3,83 (1H, m), 3,09–3,19 (1H, m), 2,82–2,85 (2H, m), 2,19 (3H, s), 1,88–2,04 (2H, m), 1,73–1,86 (1H, m), 1,48–1,62 (1H, m), 1,25–1,30 (3H, m), 0,83 (3H, $J = 7,4$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,2.

(C) (S)-5-(2-etil-4-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzamida

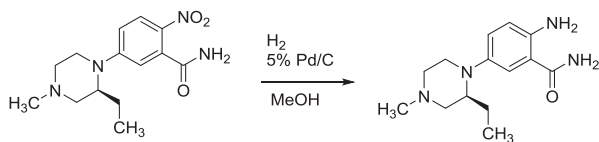


A una mezcla de (S)-5-(2-etil-4-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzoato de etilo (1,35 g), metanol (6 mL) y THF (6 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M (0,68 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla obtenida a presión reducida, se agregó tolueno/THF al sólido restante y los componentes volátiles se destilaron adicionalmente a presión reducida. Al sólido restante se agregó tolueno/THF nuevamente y se destilaron los

componentes volátiles a presión reducida. A una mezcla del sólido obtenido, DMF (0,033 mL) y THF (25 mL) se agregó cloruro de oxalilo (1,10 mL) por goteo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla obtenida a presión reducida, se agregó THF (30 mL) y la mezcla se agregó por goteo a una solución de hidróxido de amonio al 28 % (25 mL) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Además, se agregó agua a la misma temperatura y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1,11 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,93 (1H, $J = 9,4$ Hz, d), 7,83 (1H, s), 7,48 (1H, s), 6,95 (1H, $J = 9,6$, 2,8 Hz, dd), 6,77 (1H, $J = 3,0$ Hz, d), 3,99–4,04 (1H, m), 3,73–3,78 (1H, m), 3,08–3,17 (1H, m), 2,82–2,86 (2H, m), 2,19 (3H, s), 1,74–2,03 (3H, m), 1,46–1,60 (1H, m), 0,84 (3H, $J = 7,4$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,2.

(D) (S)-2-amino-5-(2-etil-4-metilpiperadin-1-il)benzamida



Después de agitar una mezcla de (S)-5-(2-etil-4-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzamida (1,10 g), paladio-carbón activado (paladio al 5 %) (110 mg), metanol (10 mL) a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, el catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se lavó con metanol. Los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida y la sustancia obtenida se purificó mediante cromatografía en

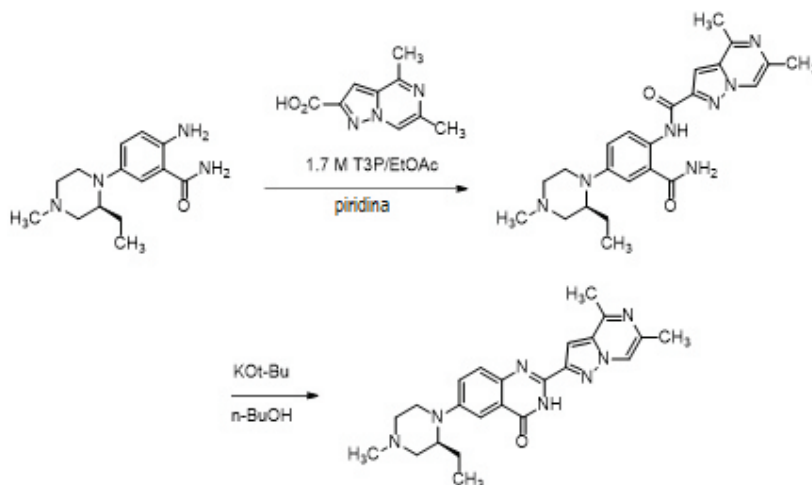
columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/ hexano) para obtener el compuesto del título (0,965 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,72 (1H, s), 7,11 (1H, $J = 2,6$ Hz, d), 6,97 (1H, s), 6,89 (1H, $J = 8,7, 2,6$ Hz, dd), 6,60 (1H, $J = 8,7$ Hz, d), 6,13 (2H, s), 3,14–3,21 (1H, m), 2,84–2,98 (2H, m), 2,43–2,47 (1H, m), 2,24–2,40 (2H, m), 2,19 (3H, s), 1,35–1,50 (1H, m), 1,13–1,27 (1H, m), 0,73 (3H, $J = 7,6$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263,3.

(E)

(S)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(2-etil-4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-on

a



Se agitó una mezcla de ácido 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (0,703 g), (S)-2-amino-5-(2-etil-4-metilpiperadin-1-il)benzamida (0,965 g), una solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico /acetato de etilo (3,2 mL) y piridina (10 mL) a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó agua (20 mL) y una solución acuosa de carbonato de potasio al 15 % (20 mL) al sólido restante y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido obtenido por filtración se lavó con agua y diisopropiléter Después de agregar 1-butanol (25 mL) y *terc*-butóxido de potasio (41,3 mg) al sólido obtenido y agitar la mezcla a 120 °C

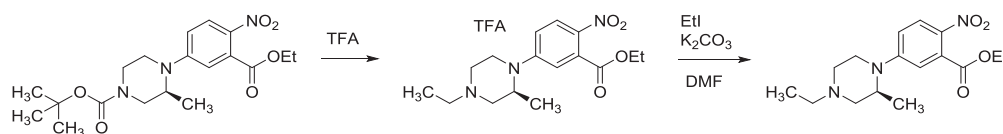
durante la noche, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia obtenida se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (NH metanol/acetato de etilo) y se recristalizó a partir de etanol/hexano para obtener el compuesto del título (0,753 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,02 (1H, s), 8,50 (1H, s), 7,60–7,63 (2H, m), 7,52 (1H, $J = 9,3$, 2,8 Hz, dd), 7,37 (1H, $J = 3,0$ Hz, d), 3,86–3,88 (1H, m), 3,48–3,52 (1H, m), 3,06–3,14 (1H, m), 2,84–2,88 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,01–2,15 (2H, m), 1,77–1,87 (1H, m), 1,33–1,42 (1H, m), 0,85 (3H, $J = 7,6$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,2.

Ejemplo práctico 130

(S)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(4-etil-2-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona

(A) (S)-5-(4-etil-2-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzoato de etilo

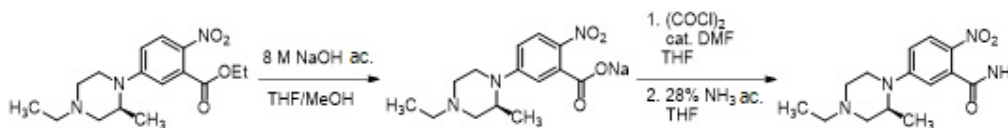


Después de agitar una mezcla de (S)-4-(3-etoxicarbonil-4-nitrofenil)-3-metilpiperadina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,34 g) y ácido trifluoroacético (25 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. A la sustancia restante se agregó tolueno y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A la sustancia restante se agregó tolueno nuevamente y destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A una mezcla de la sustancia obtenida y DMF (25 mL) se agregó carbonato de potasio (5,31 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego se agregó adicionalmente yodometano (0,577 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de agregar agua a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y extraer la mezcla con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con agua y

salmuera saturada. Después de secar la mezcla sobre sulfato de magnesio anhidro, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1,46 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8,01 (1H, $J = 9,1$ Hz, d), 6,98–7,06 (2H, m), 4,26–4,33 (3H, m), 3,76–3,80 (1H, m), 3,06–3,15 (1H, m), 2,93–2,97 (1H, m), 2,79–2,83 (1H, m), 2,25–2,42 (2H, m), 2,09–2,14 (1H, m), 1,92–2,01 (1H, m), 1,28 (3H, $J = 7,2$ Hz, t), 1,15 (3H, $J = 6,4$ Hz, d), 1,03 (3H, $J = 7,2$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,2.

(B) (S)-5-(4-etil-2-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzamida

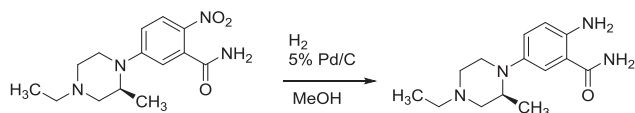


A una mezcla de (S)-5-(4-etil-2-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzoato de etilo (1,45 g), metanol (10 mL) y THF (10 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M (0,73 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla obtenida a presión reducida, se agregó tolueno/THF al sólido obtenido y los componentes volátiles se destilaron adicionalmente a presión reducida. Al sólido obtenido se agregó tolueno/THF nuevamente y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A una mezcla del sólido obtenido, DMF (0,035 mL) y THF (20 mL) se agregó cloruro de oxalilo (1,18 mL) por goteo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla obtenida a presión reducida, se agregó THF (30 mL) y se mezcló. Después de agregar la mezcla por goteo a una solución de hidróxido de amonio al 28 % (20 mL) a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Además, se agregó agua a la misma temperatura y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada. Después de secar la mezcla sobre sulfato de magnesio anhidro, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (0,988 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,95 (1H, $J = 9,4$ Hz, d), 7,85 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,95 (1H, $J = 9,4$, 2,6 Hz, dd), 6,78 (1H, $J = 2,6$ Hz, d), 4,28–4,29 (1H, m), 3,71–3,75 (1H, m), 3,04–3,13 (1H, m), 2,94–2,98 (1H, m), 2,79–2,83 (1H, m), 2,28–2,39 (2H, m), 2,09–2,14 (1H, m), 1,91–1,99 (1H, m), 1,14 (3H, $J = 4,2$ Hz, d), 1,03 (3H, $J = 7,2$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,2.

(C) (S)-2-amino-5-(4-etil-2-metilpiperadin-1-il)benzamida



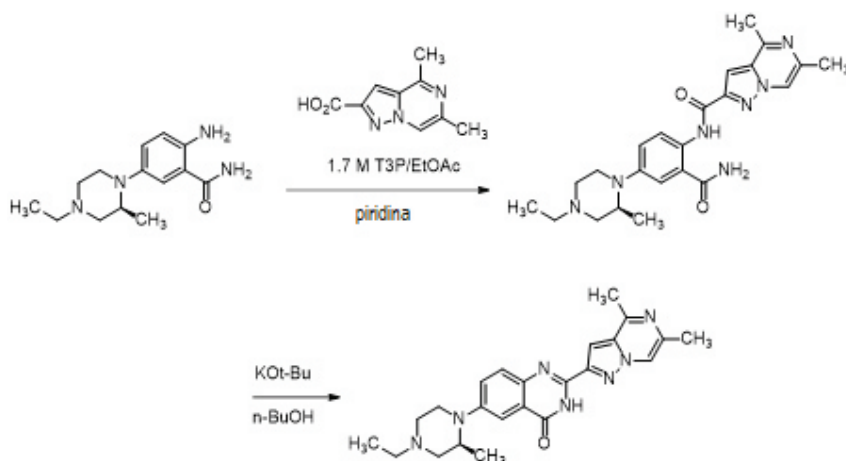
Después de agitar una mezcla de (S)-5-(4-etil-2-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzamida (0,988 g), paladio-carbón activado (paladio al 5 %) (98,8 mg) y metanol (10 mL) a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, el catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se lavó con metanol. Los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida y la sustancia obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/ hexano) para obtener el compuesto del título (0,755 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,72 (1H, s), 7,17 (1H, $J = 2,6$ Hz, d), 6,97 (1H, s), 6,92 (1H, $J = 8,7$, 2,6 Hz, dd), 6,60 (1H, $J = 8,7$ Hz, d), 6,20 (2H, s), 3,31–3,35 (1H, m), 2,82–2,96 (2H, m), 2,55–2,59 (1H, m), 2,41–2,46 (2H, m), 2,24–2,38 (2H, m), 2,14–2,19 (1H, m), 1,01 (3H, $J = 7,2$ Hz, t), 0,81 (3H, $J = 6,4$ Hz, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263,3.

(D)

(S)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(4-etil-2-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-on

a



Se agitó una mezcla de ácido 4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxílico (0,547 g), (*S*)-2-amino-5-(4-etil-2-metilpiperadin-1-il)benzamida (0,750 g), una solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico /acetato de etilo (2,52 mL) y piridina (10 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó agua (10 mL) y una solución acuosa de carbonato de potasio al 15 % (10 mL) al sólido restante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido obtenido por filtración se lavó con agua y diisopropiléter. Al sólido obtenido se agregó 1-butanol (15 mL) y *terc*-butóxido de potasio (28,9 mg) y luego la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se recrystalizó a partir de etanol/hexano para obtener el compuesto del título (0,700 g).

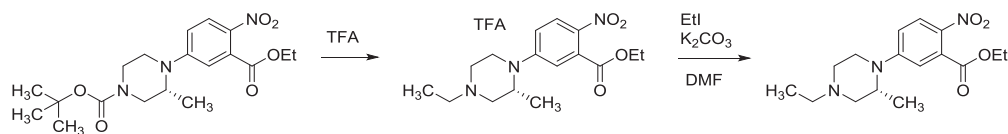
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,01 (1H, s), 8,48 (1H, s), 7,61–7,64 (2H, m), 7,53 (1H, $J = 9,3, 2,6$ Hz, dd), 7,39 (1H, $J = 2,6$ Hz, d), 4,19–4,21 (1H, m), 3,45–3,49 (1H, m), 3,02–3,10 (1H, m), 2,94–2,98 (1H, m), 2,78–2,82 (1H, m), 2,73 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,30–2,41 (2H, m), 2,22–2,27 (1H, m), 2,03–2,10 (1H, m), 1,03–1,09 (6H, m). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,2.

Ejemplo práctico 131

(*R*)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(4-etil-2-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-on

a

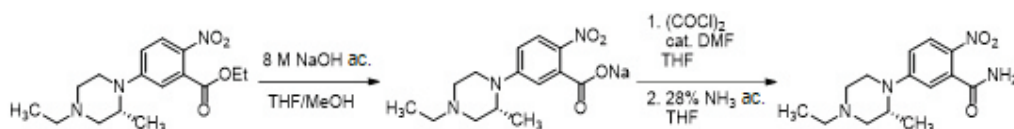
(A) (*R*)-5-(4-etil-2-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzoato de etilo



Después de agitar una mezcla de (*R*)-4-(3-(etoxicarbonil)-4-nitrofenil)-3-metilpiperadina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,02 g) y ácido trifluoroacético (30 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. A la sustancia restante se agregó tolueno y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A la sustancia restante se agregó tolueno nuevamente y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A una mezcla de la sustancia obtenida y DMF (30 mL) se agregó carbonato de potasio (5,31 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego se agregó yodometano (0,807 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Luego la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. Después de secar la mezcla sobre sulfato de magnesio anhidro, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (2,16 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8,02 (1H, $J = 9,4$ Hz, d), 6,98–7,06 (2H, m), 4,26–4,33 (3H, m), 3,76–3,80 (1H, m), 3,06–3,15 (1H, m), 2,93–2,97 (1H, m), 2,79–2,83 (1H, m), 2,25–2,39 (2H, m), 2,09–2,14 (1H, m), 1,92–2,01 (1H, m), 1,28 (3H, $J = 7,2$ Hz, t), 1,15 (3H, $J = 6,8$ Hz, d), 1,03 (3H, $J = 7,2$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,2.

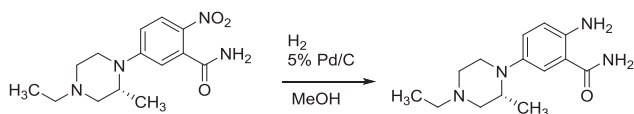
(B) (*R*)-5-(4-etil-2-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzamida



A una mezcla de (*R*)-5-(4- etil-2-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzoato de etilo (2,16 g), metanol (10 mL) y THF (10 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M (1,1 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla obtenida a presión reducida, se agregó tolueno/THF al sólido restante y los componentes volátiles se destilaron adicionalmente a presión reducida. Al sólido restante se agregó tolueno/THF nuevamente y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A una mezcla del sólido obtenido, DMF (0,052 mL) y THF (20 mL) se agregó cloruro de oxalilo (1,76 mL) por goteo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla obtenida a presión reducida, se agregó THF (30 mL) y se mezcló. La mezcla se agregó por goteo a una solución de hidróxido de amonio al 28 % (20 mL) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Además, se agregó agua a la misma temperatura y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1,54 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,95 (1H, $J = 9,1$ Hz, d), 7,85 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,96 (1H, $J = 9,1, 2,6$ Hz, dd), 6,78 (1H, $J = 2,6$ Hz, d), 4,22–4,28 (1H, m), 3,71–3,75 (1H, m), 3,04–3,13 (1H, m), 2,94–2,99 (1H, m), 2,79–2,83 (1H, m), 2,28–2,42 (2H, m), 2,09–2,14 (1H, m), 1,91–1,99 (1H, m), 1,14 (3H, $J = 4,5$ Hz, d), 1,03 (3H, $J = 7,2$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,2.

(C) (*R*)-2-amino-5-(4-etil-2-metilpiperadin-1-il)benzamida



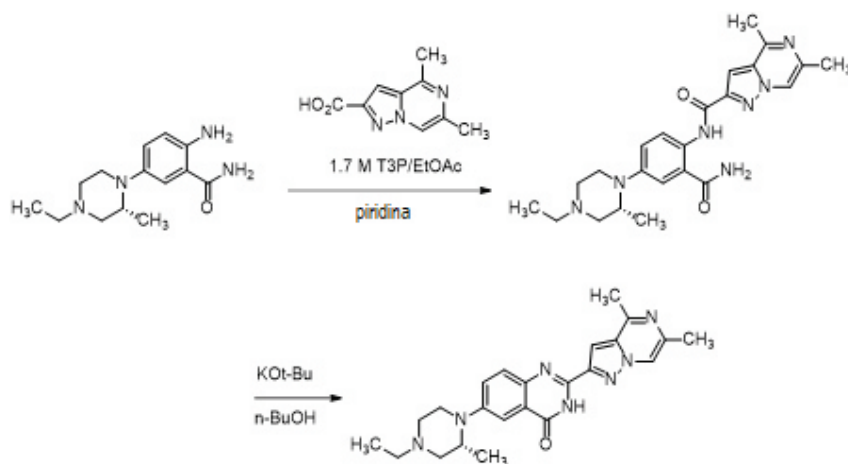
Después de agitar una mezcla de (*R*)-5-(4-etil-2-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzamida (1,54 g), paladio-carbón activado (paladio al 5 %) (154 mg) y metanol (15 mL) a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, el catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se lavó con metanol. Los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida y la sustancia obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/ hexano) para obtener el compuesto del título (1,21 g).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,72 (1H, s), 7,17 (1H, *J* = 2,3 Hz, d), 6,96 (1H, s), 6,92 (1H, *J* = 8,7, 2,3 Hz, dd), 6,61 (1H, *J* = 8,7Hz, d), 6,20 (2H, s), 3,32–3,33 (1H, m), 2,82–2,96 (2H, m), 2,55–2,59 (1H, m), 2,41–2,46 (2H, m), 2,24–2,38 (2H,m), 2,14–2,19 (1H, m), 1,02 (3H, *J* = 7,0Hz, t), 0,82 (3H, *J* = 6,2Hz, d). MS: [M+H]⁺ 263,3.

(D)

(*R*)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(4-etil-2-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-on

a



Se agitó una mezcla de ácido 4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxílico (0,881 g),

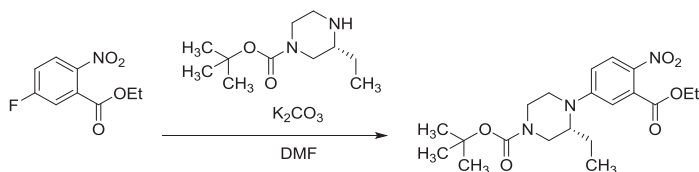
(*R*)-2-amino-5-(4-etil-2-metilpiperadin-1-il)benzamida (1,21 g), una solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico /acetato de etilo (4,1 mL) y piridina (15 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó agua (15 mL) y una solución acuosa de carbonato de potasio al 15 % (15 mL) al sólido restante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido obtenido por filtración se lavó con agua y diisopropiléter. Al sólido obtenido se agregó 1-butanol (20 mL) y *terc*-butóxido de potasio (43,5 mg) y luego la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se recrystalizó a partir de etanol/ hexano para obtener el compuesto del título (0,987 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,02 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,62–7,64 (2H, m), 7,53 (1H, $J = 9,1, 3,0$ Hz, dd), 7,40 (1H, $J = 3,0$ Hz, d), 4,19–4,21 (1H, m), 3,45–3,49 (1H, m), 3,02–3,11 (1H, m), 2,95–2,98 (1H, m), 2,78–2,82 (1H, m), 2,73 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,30–2,39 (2H, m), 2,22–2,27 (1H, m), 2,03–2,10 (1H, m), 1,03–1,09 (6H, m). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,2.

Ejemplo práctico 132

(*R*)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(2-etil-4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-on
a

(A) (*R*)-4-(3-etoxicarbonil-4-nitrofenil)-3-etilpiperadina-1-carboxilato de *terc*-butilo

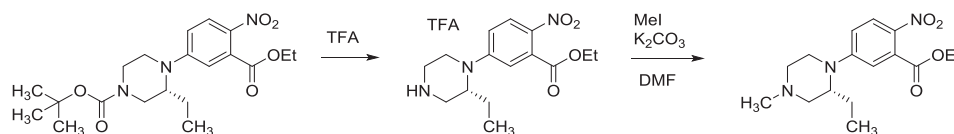


Se agitó una mezcla de 5-fluoro-2-nitrobenzoato de etilo (3,00 g), (*R*)-3-etilpiperadina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,32 g), carbonato de potasio (2,92 g) y DMF (15 mL) a 100 °C durante 1 día. Después de agregar agua a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y extraer la mezcla con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con

agua y salmuera saturada. Después de secar la mezcla sobre sulfato de magnesio anhidro, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (4,13 g).

MS: $[M+H]^+$ 408,3.

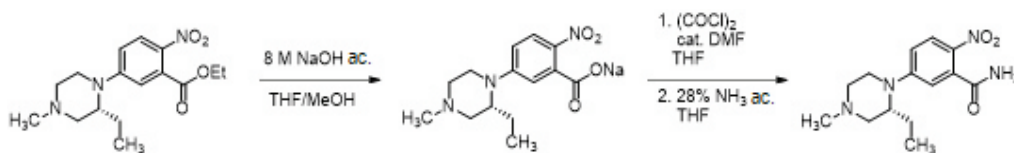
(B) (R)-5-(2-etil-4-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzoato de etilo



Después de agitar una mezcla de (R)-4-(3-etoxicarbonil-4-nitrofenil)-3-etilpiperadina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,13 g) y ácido trifluoroacético (40 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. A la sustancia restante se agregó tolueno y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A la sustancia restante se agregó tolueno nuevamente y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A una mezcla de la sustancia obtenida y DMF (45 mL) se agregó carbonato de potasio (6,98 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego se agregó adicionalmente yodometano (0,758 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla obtenida se agregó yodometano (0,189 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se agregó adicionalmente yodometano (0,189 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de agregar agua a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y extraer la mezcla con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada. Después de secar la mezcla sobre sulfato de magnesio anhidro, los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (2,41 g).

MS: $[M+H]^+$ 322,2.

(C) (*R*)-5-(2-etil-4-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzamida

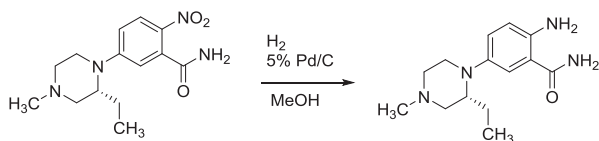


A una mezcla de (*R*)-5-(2-etil-4-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzoato de etilo (2,41 g), metanol (10 mL) y THF (10 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M (1,2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla obtenida a presión reducida, se agregó tolueno/THF al sólido restante y los componentes volátiles se destilaron adicionalmente a presión reducida. Al sólido restante se agregó tolueno/THF nuevamente y se destilaron los componentes volátiles a presión reducida. A una mezcla del sólido obtenido, DMF (0,058 mL) y THF (25 mL) se agregó cloruro de oxalilo (1,97 mL) por goteo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de destilar los componentes volátiles de la mezcla obtenida a presión reducida, se agregó THF (30 mL) y se mezcló. La mezcla se agregó por goteo a una solución de hidróxido de amonio al 28 % (25 mL) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Además, se agregó agua a la misma temperatura y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. La sustancia restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1,42 g).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,93 (1H, *J* = 9,4 Hz, d), 7,83 (1H, s), 7,48 (1H, s), 6,95 (1H, *J* = 9,4, 2,6 Hz, dd), 6,77 (1H, *J* = 2,6 Hz, d), 3,99–4,06 (1H, m), 3,73–3,78 (1H, m), 3,08–3,17

(1H, m), 2,82–2,86 (2H, m), 2,19 (3H, s), 1,89–2,03 (2H, m), 1,74–1,86 (1H, m), 1,46–1,60 (1H, m), 0,84 (3H, $J = 7,6\text{Hz}$, t). MS: $[M+H]^+$ 293,2.

(D) (*R*)-2-amino-5-(2-etil-4-metilpiperadin-1-il)benzamida



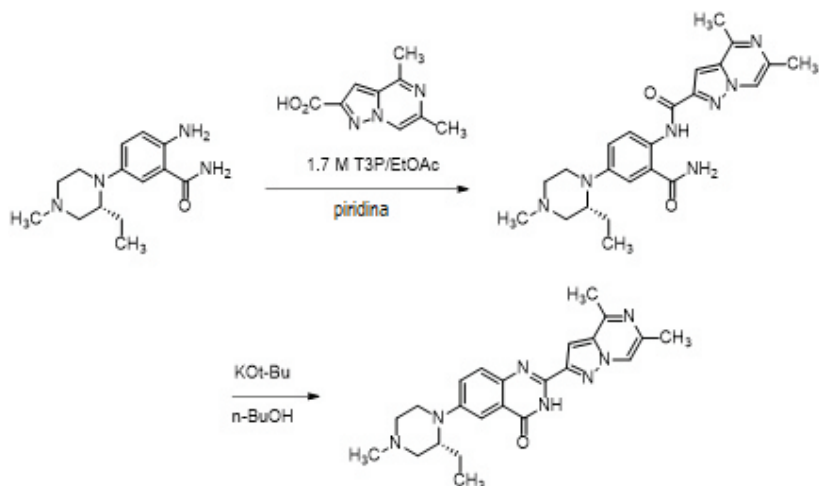
Después de agitar una mezcla de (*R*)-5-(2-etil-4-metilpiperadin-1-il)-2-nitrobenzamida (1,42 g), paladio-carbón activado (paladio al 5 %) (142 mg) y metanol (15 mL) a presión normal y atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, el catalizador se retiró mediante filtración y se lavó con metanol. Los componentes volátiles se destilaron del filtrado a presión reducida y la sustancia obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/ hexano) para obtener el compuesto del título (0,984 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,72 (1H, s), 7,10 (1H, $J = 2,6\text{ Hz}$, d), 6,97 (1H, s), 6,89 (1H, $J = 8,7, 2,6\text{ Hz}$, dd), 6,60 (1H, $J = 8,7\text{ Hz}$, d), 6,13 (2H, s), 3,17–3,20 (1H, m), 2,84–2,98 (2H, m), 2,24–2,51 (4H, m), 2,19 (3H, s), 1,35–1,48 (1H, m), 1,15–1,27 (1H,m), 0,73 (3H, $J = 7,6\text{Hz}$, t). MS: $[M+H]^+$ 263,3.

(E)

(*R*)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-6-(2-etil-4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3*H*)-on

a



Se agitó una mezcla de ácido 4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxílico (0,714 g), (*R*)-2-amino-5-(2-etil-4-metilpiperadin-1-il)benzamida (0,980 g), una solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico/acetato de etilo (3,30 mL) y piridina (10 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Después de destilar los componentes volátiles a presión reducida, se agregó agua (10 mL) y una solución acuosa de carbonato de potasio al 15 % (10 mL) al sólido restante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido obtenido por filtración se lavó con agua y diisopropiléter. Al sólido obtenido se agregó 1-butanol (15 mL) y *terc*-butóxido de potasio (34,8 mg) y luego la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. Luego los componentes volátiles se destilaron a presión reducida. El sólido restante se recrystalizó a partir de etanol/hexano para obtener el compuesto del título (0,674 g).

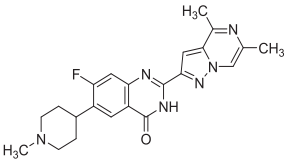
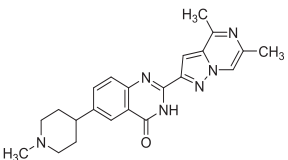
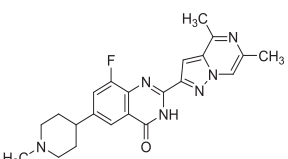
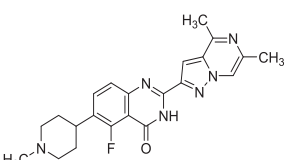
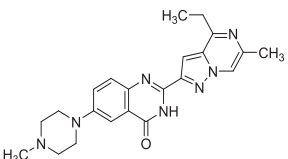
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,01 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,60–7,63 (2H, m), 7,51 (1H, $J = 9,3, 2,8$ Hz, dd), 7,37 (1H, $J = 2,6$ Hz, d), 3,86–3,90 (1H, m), 3,48–3,52 (1H, m), 3,07–3,14 (1H, m), 2,84–2,88 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,00–2,14 (2H, m), 1,74–1,89 (1H, m), 1,31–1,42 (1H, m), 0,85 (3H, $J = 7,4$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,2.

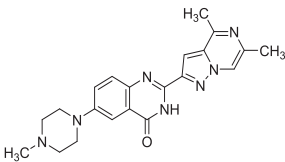
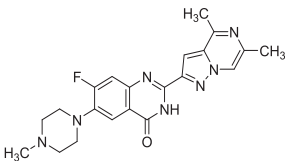
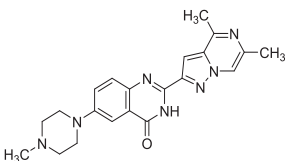
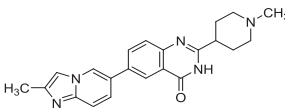
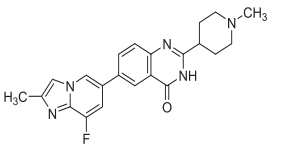
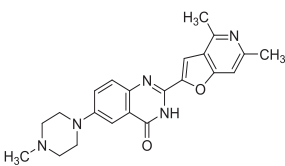
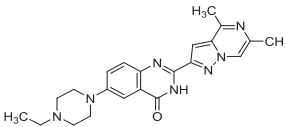
[2] Una lista de los compuestos

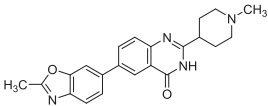
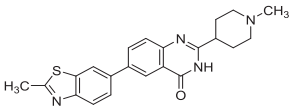
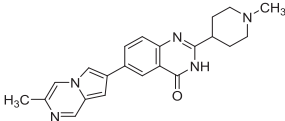
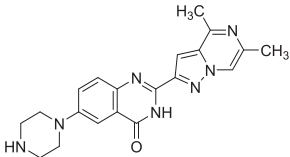
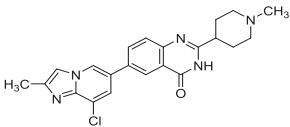
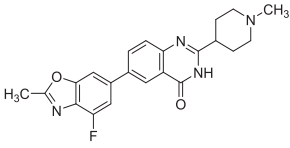
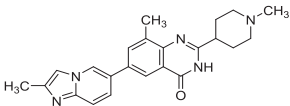
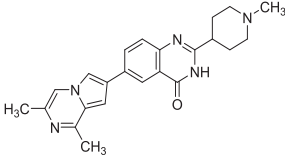
Los compuestos usados en los Ejemplos se dan en la tabla a continuación. “MS” en

la tabla denota un valor medido. Los compuestos de los Ejemplos dados en la siguiente Tabla 1 se produjeron mediante el uso de un método descrito en uno de los Ejemplos anteriores o métodos similares.

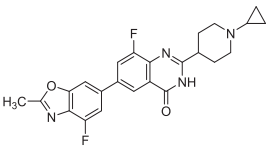
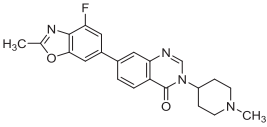
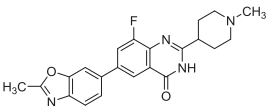
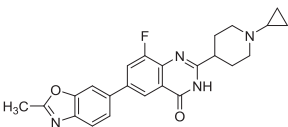
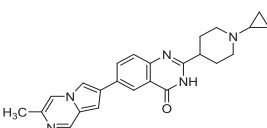
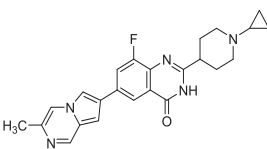
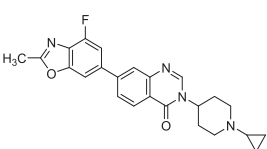
[Tabla 1]

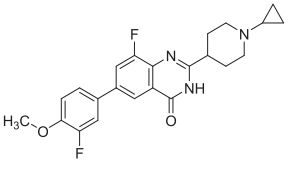
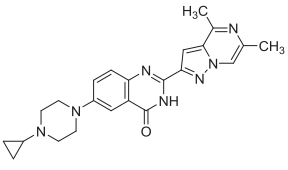
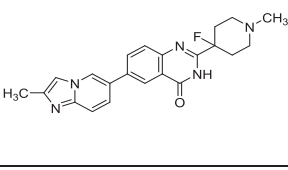
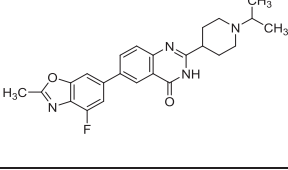
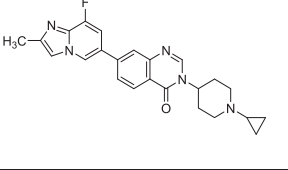
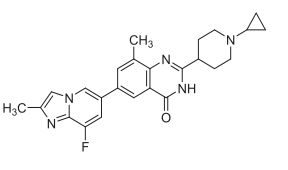
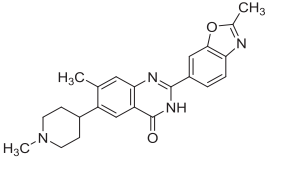
Eje. n.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	Sal	MS
1	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-fluoro-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona			407,2
2	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona			389,2
3	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-8-fluoro-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona			407,2
4	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-5-fluoro-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona			407,2
5	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona			404,3

6	Diclorhidrato de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona		2HCl	390,3
7	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)-7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			408,1
8	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			390,3
9	6-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			374,2
10	6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			392,1
11	2-(4,6-dimetilfuro[3,2- <i>c</i>]piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			390,0
12	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)-6-(4-etilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			404,4

13	6-(2-metil-1,3-benzoxazo l-6-il)-2-(1-metilpiperidin- 4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			375,3
14	6-(2-metil-1,3-benzotiazo l-6-il)-2-(1-metilpiperidin- 4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			391,3
15	2-(1-metilpiperidin-4-il)-6- (3-metilpirrolo[1,2- <i>a</i>]pira zin-7-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)- ona			374,3
16	Diclorhidrato de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- - <i>a</i>]pirazin-2-il)-6-(piperazi n-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-o na		2HCl	376,3
17	6-(8-cloro-2-metilimidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(1-m etilpiperidin-4-il)quinazoli n-4(3 <i>H</i>)-ona			408,3
18	6-(4-Fluoro-2-metil-1,3-b enzoxazol-6-il)-2-(1-metil piperidin-4-il)quinazolin-4 (3 <i>H</i>)-ona			393,3
19	8-metil-6-(2-metilimidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(1-m etilpiperidin-4-il)quinazoli n-4(3 <i>H</i>)-ona			388,3
20	6-(1,3-dimetilpirrolo[1,2- <i>a</i>]pirazin-7-il)-2-(1-metilpip eridin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			388,3

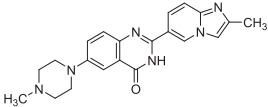
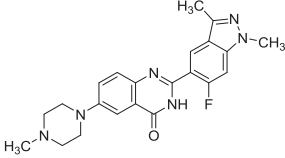
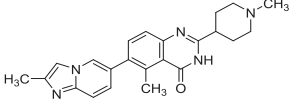
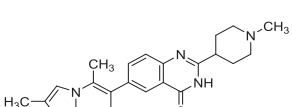
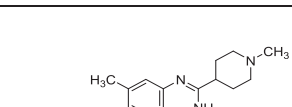
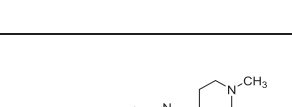
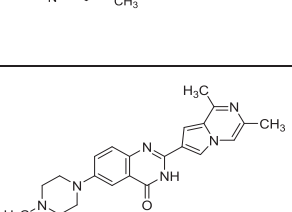
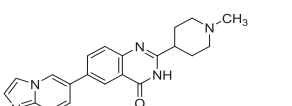
21	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-8-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			404,4
22	6-(8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			404,3
23	6-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			388,1
24	8-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			411,3
25	2-(1-etilpiperidin-4-il)-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			407,3
26	7-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			374,2
27	2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			419,3

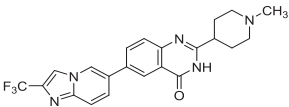
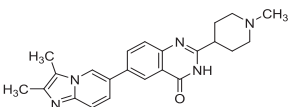
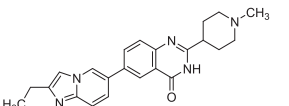
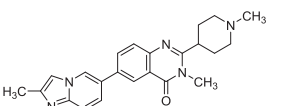
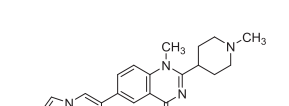
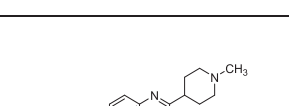
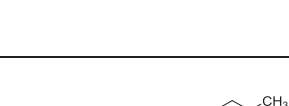
28	2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			437,3
29	7-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-3-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			393,3
30	8-fluoro-6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			393,3
31	2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			419,3
32	Acetato de 2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona		AcOH	400,4
33	Acetato de 2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona		AcOH	418,3
34	3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			419,3

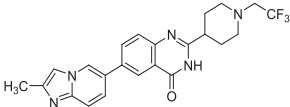
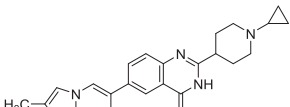
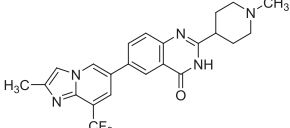
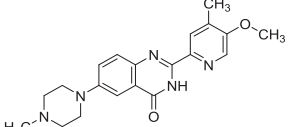
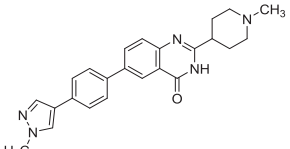
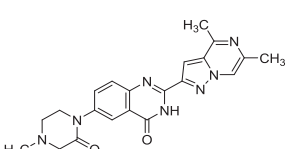
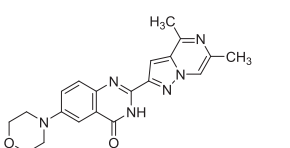
35	2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			412,3
36	6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			416,4
37	2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			392,2
38	6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			421,3
39	3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			418,3
40	2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-8-metilquinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			432,3
41	7-metil-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			389,2

42	2-(8-metil-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona			397,2
43	2-(8-metil-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona			396,2
44	2-(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona			365,2
45	2-(6-metxipiridin-2-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona			351,2
46	2-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona			366,1
47	2-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona			368,1
48	2-(4-metoxipiridin-2-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona			351,2
49	2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona			368,1
50	2-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona			390,1

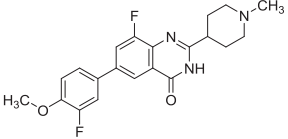
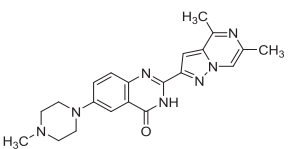
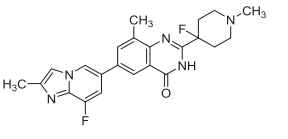
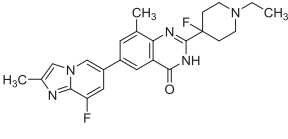
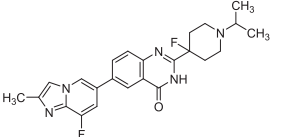
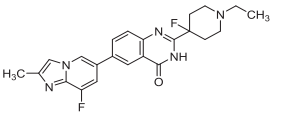
	3 <i>H</i>)-ona			
51	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)-7-metoksi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			419,3
52	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)-8-metoksi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			419,3
53	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			393,3
54	6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(4,6,7-trimetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			404,2
55	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			389,3
56	7-fluoro-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			411,2
57	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			407,2

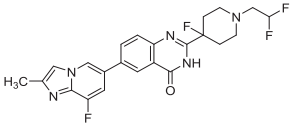
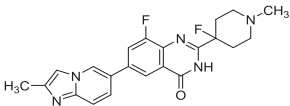
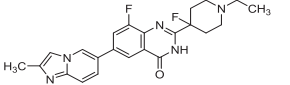
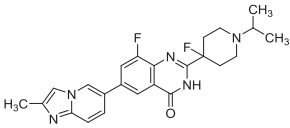
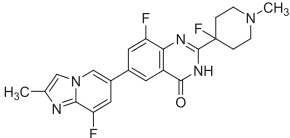
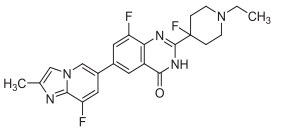
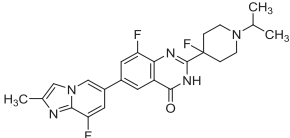
58	2-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			375,2
59	2-(6-fluoro-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			407,3
60	5-metil-6-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			388,3
61	6-(2,5-dimetilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			388,2
62	7-metil-6-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			388,1
63	6-(2,7-dimetilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			388,4
64	2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2- <i>a</i>]pirazin-7-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			389,2
65	6-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			360,3

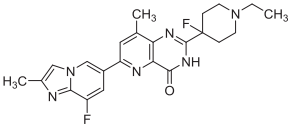
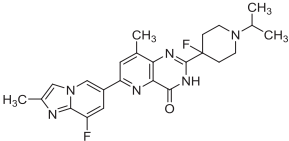
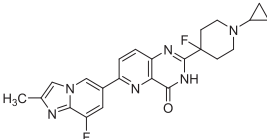
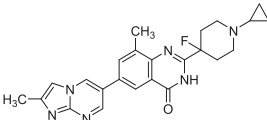
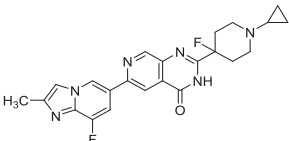
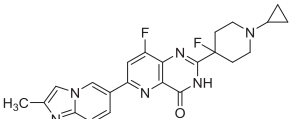
66	2-(1-metilpiperidin-4-il)-6-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il]quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			428,3
67	6-(2,3-dimetilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			388,3
68	6-(2-etilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			388,3
69	3-metil-6-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			388,3
70	1-metil-6-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(1 <i>H</i>)-ona			388,3
71	6-(2,4-dimetil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			389,3
72	6-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			375,3

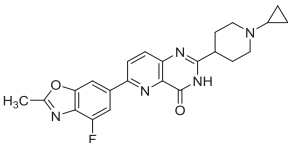
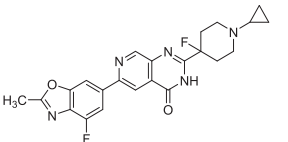
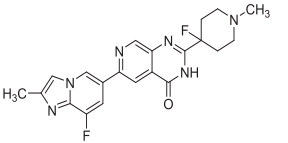
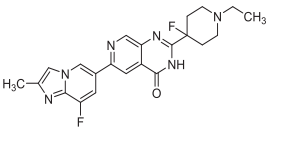
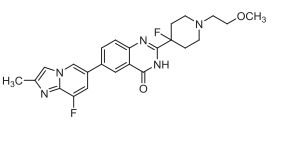
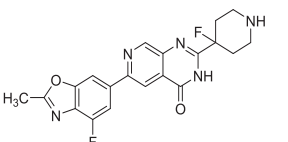
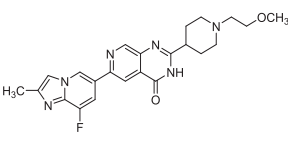
73	6-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			442,3
74	2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			400,3
75	2-(1-metilpiperidin-4-il)-6-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			442,3
76	2-(5-metoxi-4-metilpiridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			366,3
77	2-(1-metilpiperidin-4-il)-6-[4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil]quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			400,3
78	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			404,3
79	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(morfolin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			377,2

80	6-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-7-il)-3-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			374,3
81	6-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			361,3
82	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)-6-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			434,3
83	2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			401,3
84	2-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			388,3
85	2-(4-fluoro-1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			436,3
86	2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			410,3

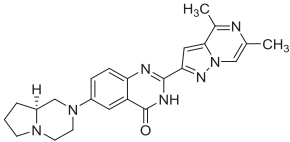
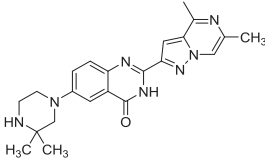
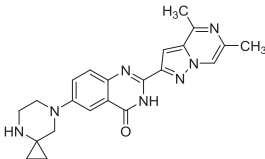
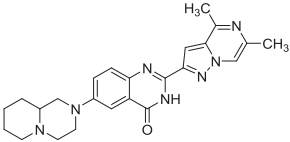
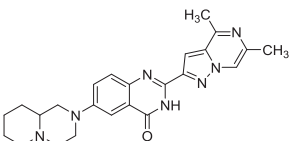
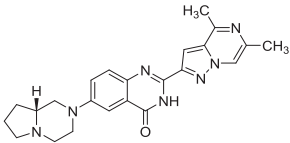
87	8-fluoro-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			386,2
88	Succinato de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona		Ácido succínico (C ₄ H ₆ O ₄)	390,2
89	6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-8-metilquinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			424,3
90	2-(1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-8-metilquinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			438,3
91	2-(4-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			438,3
92	2-(1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			424,3

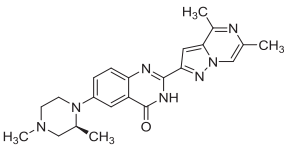
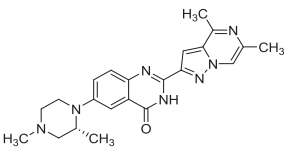
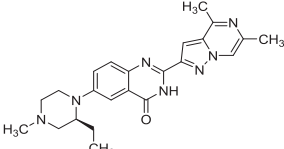
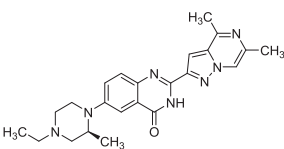
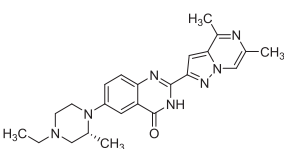
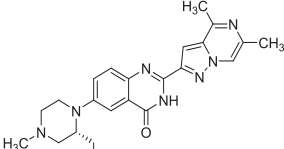
93	2-[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il]-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			460,3
94	8-fluoro-2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			410,3
95	2-(1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			424,3
96	8-fluoro-2-(4-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			438,3
97	8-fluoro-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			428,3
98	2-(1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			442,3
99	8-fluoro-2-(4-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			456,3

	3 <i>H</i>)-ona			
100	2-(1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-8-metilpirido[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona			439,3
101	2-(4-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-8-metilpirido[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona			453,4
102	2-(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)pirido[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona			437,3
103	2-(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidin-6-il)-8-metilquinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			433,3
104	2-(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona			437,2
105	2-(1-ciclopro-4-fluoropiperidin-4-il)-8-fluoro-6-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidin-6-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			437,3

106	2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)pirido[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4(3H)-ona			420,3
107	2-(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4(3H)-ona			438,3
108	2-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4(3H)-ona			411,3
109	2-(1-etil-4-fluoropiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4(3H)-ona			425,3
110	2-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona			454,3
111	6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-(4-fluoropiperidin-4-il)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4(3H)-ona			398,3
112	6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)-2-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4(3H)-ona			437,3

113	6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-2-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4(3H)-ona			438,3
114	2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4(3H)-ona			419,3
115	2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4(3H)-ona			420,3
116	6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona			402,2
117	6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(5,7-dimetilimidazo[1,2- <i>c</i>]pirimidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona			416,3
118	6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona			402,2
119	Bistrifluoroacetato de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona		2TFA	418,2
120	Bistrifluoroacetato de 6-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona		2TFA	430,2

	uinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			
121	Bistrifluoroacetato de (S)-2-(4,6-dimetilpirazolo [1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)-6-(hex ahidropirrol[1,2- <i>a</i>]pirazi n-2(1 <i>H</i>)-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona		2TFA	416,2
122	Bistrifluoroacetato de 6-(3,3-dimetilpiperazin-1- il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)quinazol in-4(3 <i>H</i>)-ona		2TFA	404,2
123	Bistrifluoroacetato de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5 - <i>a</i>]pirazin-2-il)-6-(4,7-diaz aspiro[2.5]octan-7-il)quin azolin-4(3 <i>H</i>)-ona		2TFA	402,2
124	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5 - <i>a</i>]pirazin-2-il)-6-(octahidr o-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazin- 2-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona (eutómero)	 (eutómero)		430,3
125	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5 - <i>a</i>]pirazin-2-il)-6-(octahidr o-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazin- 2-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona (distómero)	 (distómero)		430,2
126	(R)-2-(4,6-dimetilpirazolo [1,5- <i>a</i>]pirazin-2-il)-6-(hex ahidropirrol[1,2- <i>a</i>]pirazi n-2(1 <i>H</i>)-il)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona			416,3

127	(S)-6-(2,4-dimetilpiperazina-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona			404,2
128	(R)-6-(2,4-dimetilpiperazina-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona			404,2
129	(S)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(2-etil-4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona			418,2
130	(S)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(4-etil-2-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona			418,2
131	(R)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(4-etil-2-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona			418,2
132	(R)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(2-etil-4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona			418,2

[Ejemplo experimental 2] Ensayo de células vivas para medir los cambios en los niveles de ARNm después de la exposición a los compuestos

En este ejemplo, cada compuesto de prueba se administró a células cultivadas, y se examinaron los cambios en los niveles de expresión de transcritos de ARNm de SMN, es decir, FL-SMN que contiene los exones 7 y 8 y Delta7 con el exón 7 omitido, mediante el uso de PCR. En principio, como se muestra en las Figuras 3B y 3D, FL-SMN y Delta7 se distinguieron entre sí mediante el uso de un cebador (003-Fw-FL-SMN) que coincide con una secuencia en el exón 7 para examinar la expresión de FL-SMN y un cebador (006-Fw-delta7) con una secuencia de nucleótidos que abarca la unión entre los exones 6 y 8 para examinar la expresión de Delta7.

(Métodos experimentales)

Se cultivaron fibroblastos derivados de pacientes con SMA (GM03813) (Coriell Cell Repositories) con pasajes mediante el uso de DMEM (glucosa elevada) (Life Technologies) complementado con FBS al 10 % (Life Technologies). Se sembraron células en placas de 96 pocillos tratadas con cultivo de tejido (Corning) a $1,5$ o $0,5 \times 10^4$ células/pocillo en 100 μL de medio. Las células se incubaron en CO_2 al 5 % durante 6 horas, y el medio se reemplazó con 100 μL de medio (con DMSO, concentración final 0,1 %) con contenido de cada uno de los compuestos dados en los Ejemplos. Después de incubación adicional durante 24 horas en las mismas condiciones, las células se lavaron una vez con D-PBS(–) (Wako) y se agregó 25 μL /pocillo de la solución de lisis (con gDNA Remove) contenida en el Kit Cell Lysis & RT SuperPrep (marca registrada) para qPCR (Toyobo life science) de acuerdo con las instrucciones del fabricante para lisar las células y degradar el ADN genómico. Además, se agregaron 5 μL de la solución STOP (con inhibidor de RNasa) contenida en el kit para proporcionar soluciones con contenido de ARN. Seis microlitros de las soluciones con contenido de ARN se mezclaron cada una con 14 μL de una solución de transcripción inversa con contenido de transcriptasa con dNTP, cebadores aleatorios y un cebador oligodT. La transcripción inversa se realizó a 37 °C (15 min), 50 °C (5 min) y 98 °C (5 min), para proporcionar ADNc totales. Los ADNc totales se diluyeron 30 veces con agua Ultra-pure (Invitrogen) para medir los niveles de expresión de FL-SMN, delta7 y GAPDH. Para PCR cuantitativa (qPCR), se preparó una solución de PCR de acuerdo con las instrucciones del fabricante de la sonda qPCR Mix THUNDERBIRD (marca registrada) (Toyobo life science). Cinco microlitros de las soluciones ADNc totales diluidas y soluciones de estándar de oligo de ADN, cada una con contenido de 001-Estándar FL-SMN (SEQ ID NO. 1) o 002-Estándar delta7 (SEQ ID NO. 2), se mezclaron cada una con 10 μL de cada una de las soluciones de PCR con contenido de una sonda qPCR, cebadores y enzima PCR. La Figura 1 muestra las secuencias de nucleótidos de 001- Estándar FL-SMN y 002- Estándar delta7. Las soluciones de estándares de oligo de ADN se prepararon como las de contenido de 5×10^8 , 5×10^7 , 5×10^6 , 5×10^5 , 5×10^4 , 5×10^3 , 5×10^2 , 5×10 , 5 o 0 copias. Para los estándares de oligo de ADN, cebadores y sondas, se usaron oligonucleótidos sintetizados por Integrated DNA Technologies, Inc. (IDT). La Figura 2 muestra las secuencias de nucleótidos de los cebadores y las sondas usados para detectar FL-SMN que contiene los exones 7 y 8 de SMN y aquellos para detectar Delta7 con el exón 7 omitido. Las Figuras 3B y 3D muestran sus mecanismos de detección. Las concentraciones finales de los cebadores y sondas agregados fueron 0,4 μM y 0,15 μM , respectivamente. La qPCR se realizó mediante el uso

de las siguientes condiciones en un instrumento ViiA7 (Applied Biosystems): primera etapa: 95 °C (1 min) → segunda etapa: 95 °C (15 s) → tercera etapa: 60 °C (1 min) → 40 ciclos repetidos de las etapas segunda y tercera. El ARNm de GAPDH se usó como el control interno, y el ensayo PCR de expresión génica 20× disponible comercialmente (Life Technologies, 4326317E, Hs99999905_m1) y estándar GAPDH (SEQ ID NO. 7) (ver Figura 1) se usó para determinar la cantidad de copias de este gen. Los valores de medición obtenidos para las muestras a medir se estandarizaron contra el valor respectivo obtenido para GAPDH.

(Generación de curvas de calibración)

Como se describió anteriormente, la combinación (B) de los cebadores y la sonda detecta el ADNc derivado de ARNm de FL-SMN que contiene el exón 7, mientras que la combinación (D) de los cebadores y la sonda detecta ADNc derivado del ARNm de delta7 sin exón 7.

Primero, se realizó PCR mediante el uso de solución de estándar de oligo de ADN y cada par cebador-sonda, y se generaron curvas de calibración en función de valores Ct obtenidos. Las Figuras 3C y 3E muestran los resultados obtenidos para los experimentos mediante el uso de 001-Estándar FL-SMN y 002-Estándar delta7 como plantilla, respectivamente.

Como se muestra en la Figura 3C, para la plantilla 001- Estándar FL-SMN, la eficiencia de PCR fue de al menos 95 % y se pudieron detectar linealmente de 5 a 5×10^8 copias de la plantilla para la combinación (B), mientras que no se detectó valor Ct para la combinación (D) (denotado como “ND” en la figura). Además, como se muestra en la Figura 3E, para la plantilla 002- Estándar delta7, la eficiencia de PCR fue de al menos 95 % y se pudieron detectar linealmente de 5 a 5×10^8 copias de la plantilla para la combinación (D), mientras que el valor Ct fue 23,5 para 5×10^8 copias de plantilla para la combinación (B). Esto corresponde a $1,9 \times 10^4$ copias en función de la curva estándar obtenida para la combinación (D); por lo tanto, la selectividad para la combinación (D) fue 26316 veces la de la combinación (B).

Por lo tanto, las combinaciones (B) y (D) de los cebadores y la sonda detectan específicamente 001-Estándar FL-SMN y 002-Estándar delta7, respectivamente, y podrían detectar al menos 5 a 5×10^8 copias de plantilla linealmente.

A continuación, se realizaron experimentos similares para GAPDH mediante el uso de las plantillas mencionadas anteriormente y el ensayo PCR de expresión génica 20×. Como se muestra en la Figura 4, la eficiencia de PCR fue al menos 95 %, y se pudieron detectar linealmente de 5 a 5×10^8 copias de la plantilla.

(Resultados de los experimentos realizados mediante el uso de los compuestos)

Mediante el uso de los ensayos mencionados anteriormente se evaluaron las actividades de los compuestos de los Ejemplos. Específicamente, los porcentajes de los valores de FL-SMN y delta7 obtenidos mediante el uso de DMSO sin los compuestos y estandarizados contra GAPDH se establecieron como 100 % y se calcularon aquellos de los valores FL-SMN y delta7 obtenidos al momento de la administración de los compuestos y estandarizados contra GAPDH. La Tabla 2 muestra los resultados de los cálculos para el ARNm de FL-SMN a una concentración de 1 μ M de los compuestos obtenidos en los Ejemplos prácticos 1 a 132. En la Tabla 2, los resultados de cálculos para el ARNm de FL-SMN iguales o superiores a 100 % pero inferiores a 120 % se denotan mediante un único asterisco (*), los iguales o superiores a 120 % pero inferiores a 150 % se denotan mediante doble asterisco (**), los iguales o superiores a 150 % pero inferiores a 180 % se denotan mediante triple asterisco (***) y los iguales o superiores a 180 % se denotan mediante cuatro asteriscos (****).

Cabe destacar que, para delta7, se eligieron compuestos representativos para mediciones, y los resultados obtenidos a diferentes concentraciones dentro de determinado intervalo (30 nM a 3 μ M) se presentan a continuación, junto con los resultados obtenidos para FL-SMN medidos mediante el uso de las mismas condiciones, así como también los resultados correspondientes a la expresión de proteína descrita posteriormente.

[Tabla 2]

Ejemplo n.º	Porcentaje de aumento	Ejemplo n.º	Porcentaje de aumento
1	****	67	**
2	****	68	*
3	****	69	**
4	****	70	*
5	***	71	*

6	****	72	*
7	***	73	*
8	****	74	**
9	****	75	**
10	****	76	*
11	***	77	*
12	****	78	*
13	****	79	*
14	***	80	*
15	****	81	*
16	****	82	**
17	***	83	**
18	****	84	*
19	****	85	****
20	****	86	***
21	****	87	****
22	****	88	****
23	***	89	****
24	****	90	****
25	****	91	****
26	****	92	****
27	****	93	***
28	****	94	***
29	****	95	***
30	****	96	***
31	****	97	****
32	****	98	****
33	***	99	****
34	****	100	****
35	****	101	***
36	****	102	**
37	***	103	**
38	****	104	***
39	***	105	**

40	****	106	**
41	*	107	**
42	*	108	**
43	*	109	***
44	**	110	**
45	**	111	****
46	*	112	****
47	*	113	****
48	*	114	****
49	*	115	****
50	**	116	****
51	*	117	****
52	**	118	***
53	**	119	****
54	*	120	****
55	**	121	****
56	**	122	****
57	**	123	****
58	**	124	***
59	*	125	**
60	**	126	****
61	*	127	***
62	*	128	****
63	*	129	***
64	*	130	***
65	**	131	***
66	*	132	***

Como se muestra en la Tabla 2, el nivel de expresión de FL-SMN fue aumentado por todos los compuestos de los Ejemplos. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles como agentes terapéuticos para atrofia muscular espinal.

[Ejemplo experimental 3] Ensayo de células vivas para medir los cambios en la expresión de proteínas después de la exposición a los compuestos

En este ejemplo, los compuestos de prueba representativos se administraron a

células cultivadas a concentraciones diferentes y se examinaron los cambios en los niveles de expresión de la proteína SMN mediante el uso de transferencia Western.

(Método experimental)

Se cultivaron fibroblastos derivados de pacientes con SMA (GM03813) (Coriell Cell Repositories) con pasajes mediante el uso de DMEM, glucosa elevada, (Life Technologies) complementado con FBS al 10 % (Life Technologies). Se sembraron células en cada pocillo de una placa de 96 pocillos tratada con cultivo de tejido (Corning) a $1,5 \times 10^4$ o $0,5 \times 10^4$ células en 100 μ L. Seis horas más tarde, el medio se reemplazó con medio (con DMSO, concentración final 0,1 %) cada uno con contenido de uno de los compuestos dados en los Ejemplos a una concentración de 30 nM a 3 μ M. Veinticuatro horas o 3 días más tarde, las células se lavaron una vez con D-PBS(–) (Wako) y se recogieron de 3–4 pocillos en 50 μ L de una solución de lisis [amortiguador RIPA (Wako) con un cóctel inhibidor de proteasa (Roche, PhosSTOP (Roche)]. Las proteínas de los sobrenadantes obtenidos por centrifugación a 150,000 rpm durante 15 minutos a 4 °C se cuantificaron mediante el uso de un kit BCA (Wako). Para transferencia Western, las muestras se prepararon para que fueran 15 μ L con 0,1–0,2 μ g de proteína, 1 $\times$ amortiguador de muestra LDS (Invitrogen, NP0007) y 12,5 mM de DTT y se calentó a 95 °C durante 5 minutos. Las muestras se agregaron a un Gel Perfect NT Gel al 7,5–15 % (DRC, NTH-7E7HP10) a 10–15 μ L/pocillo (1,0–2,0 μ g/pocillo) y se sometieron a electroforesis 150 V durante 60–70 minutos. Posteriormente, se realizó transferencia mediante el uso de una unidad de transferencia, Criterion blotter, en la que las proteínas se transfirieron de un gel a una membrana Immobilon Transfer (Millipore, Cat. IPVH00010) a 25 V durante 180–240 minutos mediante el uso de una solución de transferencia [1720 mL de agua MilliQ, 200 mL de metanol y 80 mL de amortiguador 25 $\times$ (LC3675, Invitrogen)]. Luego se bloqueó la membrana durante 1 hora mediante el uso de reactivo de bloqueo Protein free T20 (Pierce, Prod #37571). Posteriormente, la membrana se incubó con el anticuerpo primario diluido con solución Can Get Signal 1 a temperatura ambiente durante 1 hora. El anticuerpo primario usado fue anticuerpo anti-SMN (BD, BD610646, dilución de 1000 veces) o un anticuerpo GAPDH (Wako, cat 016-25523, dilución de 2000 veces). Luego las membranas se incubaron con el anticuerpo secundario diluido con la solución Can Get Signal 2 a temperatura ambiente durante 1 hora. El anticuerpo secundario usado fue un anticuerpo anti-IgG de ratón conjugado con HRP (GE healthcare, HRP Anti-IgG de ratón, fragmento F(ab')₂ unido a HRP de oveja, NA9310-1ML, dilución de 5000 veces). La quimioluminiscencia producida mediante el uso de Immunostar Zeta (Wako) se detectó mediante el uso de un instrumento LAS-4000 (GE Healthcare).

(Resultados de los experimentos realizados mediante el uso de los compuestos)

Mediante el uso de los sistemas mencionados anteriormente se evaluaron las actividades de los compuestos de los Ejemplos representativos. Específicamente, los porcentajes de los niveles de expresión de la proteína SMN obtenidos mediante el uso de DMSO sin los compuestos y estandarizados contra GAPDH se establecieron como 100 % y se calcularon los niveles de expresión de la proteína SMN obtenidos al momento de administración de los compuestos y estandarizados contra GAPDH. Posteriormente, los resultados se graficaron en gráficas junto con los resultados obtenidos para delta7 y FL-SMN obtenidos mediante el uso de un método similar al Ejemplo experimental 2.

Como se muestra en la Figura 5, los compuestos de prueba aumentaron la cantidad del ARNm de FL-SMN de una manera dependiente de la concentración, disminuyeron la cantidad del ARNm de delta7 y aumentaron la cantidad de la proteína SMN. El aumento en el nivel de expresión del ARNm de FL-SMN fue casi inversamente proporcional a la reducción del nivel de expresión del ARNm de delta7. Los resultados demuestran que los compuestos de interés regulan el corte y empalme, aumentando de ese modo el ARNm de FL-SMN, que es un producto normal del corte y empalme. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles como reguladores de corte y empalme para genes *SMN*, particularmente, genes *SMN* mutados. Además, el aumento en la concentración de FL-SMN fue casi proporcional al aumento del nivel de expresión de la proteína SMN, lo que demuestra que el ARNm de FL-SMN producido después de la regulación por parte de los compuestos se tradujo en la proteína normal.

[Aplicabilidad industrial]

La presente invención ha hecho posible proporcionar agentes profilácticos o terapéuticos para la atrofia muscular espinal.