



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0813244-5 B1



(22) Data do Depósito: 25/06/2008

(45) Data de Concessão: 26/03/2019

(54) Título: COMPOSTOS DERIVADOS DE PIRAZINONA, COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO DITOS COMPOSTOS, USO DOS COMPOSTOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS DE PULMÃO E COMPOSTO INTERMEDIÁRIO

(51) Int.Cl.: C07D 241/20; C07D 401/12; C07D 403/04; C07D 403/12; C07D 413/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 08/10/2007 US 60/978,167; 18/02/2008 US 61/029,444; 27/06/2007 US 60/946,415.

(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB.

(72) Inventor(es): STEPHEN BROUGH; RICHARD EVANS; TIMOTHY JON LUKER; PIOTR RAUBO.

(86) Pedido PCT: PCT GB2008050491 de 25/06/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/001132 de 31/12/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/12/2009

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRAZINONA E SEU USO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS DE PULMÃO A presente invenção refere-se a derivados de pirazinona de fórmula (I): em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são como aqui definidos; processos para sua preparação, composições farmacêuticas contendo-os e seu uso em terapia.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS DERIVADOS DE PIRAZINONA, COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO DITOS COMPOSTOS, USO DOS COMPOSTOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS DE PULMÃO E COMPOSTO INTERMEDIÁRIO".

[001] A presente invenção refere-se a derivados de pirazinona, processos para sua preparação, composições farmacêuticas contendo-os e seu uso em terapia.

[002] A função essencial dos pulmões requer uma estrutura frágil com enorme exposição ao ambiente, incluindo poluentes, micróbios, alérgenos, e carcinógenos. Fatores hospedeiros, que resultam de interações de escolhas de estilo de vida e composição genética, influenciam a resposta a esta exposição. Dano ou infecção aos pulmões podem dar origem a uma ampla faixa de doenças do sistema respiratório (ou doenças respiratórias). Diversas dessas doenças são de grande importância para a saúde pública. Doenças respiratórias incluem Dano ao Pulmão Agudo, Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (ARDS), doença de pulmão ocupacional, câncer de pulmão, tuberculose, fibrose, pneumoconiose, pneumonia, enfisema, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e asma.

[003] Entre a mais comum das doenças respiratórias está a asma. A asma é geralmente definida como um distúrbio inflamatório das vias aéreas com sintomas clínicos que surgem de obstrução do fluxo de ar intermitente. Ela é caracterizada clinicamente por paroxismos de respiração difícil, dispnéia e tosse. É um distúrbio de incapacidade crônica que parece ser crescente em prevalência e severidade. Estima-se que 15% das crianças e 5% dos adultos na população de países desenvolvidos sofram de asma. Terapia deve portanto ser objetivada no controle de sintomas de modo que a vida normal seja possível e ao mesmo tempo forneça base para o tratamento de inflamação subjacente.

[004] COPD é um termo que se refere a um grupo grande de doenças de pulmão que podem interferir com respiração normal. Normas clínicas correntes definem COPD como um estado de doença caracterizado por limitação do fluxo de ar que não é totalmente reversível. A limitação do fluxo de ar é geralmente tanto progressiva quanto associada com uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas nocivas e gases. A fonte de contribuição mais importante de tais partículas e gases, pelo menos no mundo ocidental, é o fumo de tabaco. Os pacientes de COPD têm uma variedade de sintomas, incluindo tosse, encurtamento da respiração, e produção excessiva de esputo; tais sintomas surgem de disfunção de diversos compartimentos celulares, incluindo neutrófilos, macrófagos, e células epiteliais. As duas mais importantes condições abrangidas por COPD são bronquite crônica e enfisema.

[005] A bronquite crônica é uma inflamação de longa duração dos brônquios que causa produção aumentada de muco e outras alterações. Os sintomas dos pacientes são tosse e expectoração de esputo. A bronquite crônica pode induzir a infecções respiratórias mais frequentes e severas, estreitamento e obstrução dos brônquios, respiração difícil e incapacidade.

[006] Enfisema é uma doença de pulmão crônica que afeta os alvéolos e/ou as extremidades dos brônquios menores. O pulmão perde sua elasticidade e, portanto, estas áreas dos pulmões tornam-se aumentadas. Estas áreas aumentadas capturam ar cansado e não o permutam efetivamente com ar fresco. Isto resulta em respiração difícil e pode resultar em oxigênio insuficiente sendo liberado para o sangue. O sintoma predominante em pacientes com enfisema é o encurtamento da respiração.

[007] Agentes terapêuticos usados no tratamento de doenças res-

piratórias incluem corticosteroides. Os corticosteroides (também conhecidos como glicocorticosteroides ou glicocorticoides) são potentes agentes anti-inflamatórios. Embora seu mecanismo exato de ação não seja claro, o resultado final de tratamento com corticosteroide é um decréscimo no número, atividade e movimento de células inflamatórias na submucosa brônquica, induzindo à sensibilizada das vias aéreas diminuída. Os corticosteroides podem também causar vazamento reduzido de revestimento epitelial brônquico, permeabilidade vascular, e secreção de mucos. Embora o tratamento com corticosteroide possa produzir importantes benefícios, a eficácia destes agentes é frequentemente nem um pouco satisfatória, particularmente em COPD. Aliás, embora o uso de esteroides possa induzir a efeitos terapêuticos, é desejável usar esteroides em baixas doses para minimizar a ocorrência e severidade de efeitos colaterais indesejáveis que podem ser associados com a administração regular. Recentes estudos também realçaram o problema da aquisição de resistência a esteroide em pacientes sofrendo de doenças respiratórias. Por exemplo, fumantes de cigarro com asma foram descobertos serem insensíveis à terapia de corticosteroide inalado a curto prazo, porém a disparidade da resposta entre os fumantes e não-fumantes parece ser reduzida com corticosteroide inalado em dose elevada (Tomlinson e outro, Thorax 2005;60:282-287).

[008] Uma outra classe de agente terapêutico usado no tratamento de doenças respiratórias são broncodilatadores. Os broncodilatadores podem ser usados para aliviar os sintomas de doenças respiratórias relaxando os músculos lisos brônquicos, reduzindo a obstrução das vias aéreas, reduzindo a hiperinflação do pulmão e diminuindo o encurtamento da respiração. Tipos de broncodilatadores em uso clínico incluem agonistas de β_2 adrenoceptor, antagonistas de receptor muscarínico e metilxantinas. Broncodilatadores são prescritos principalmente para o

alívio sintomático e eles não são considerados alterarem a história natural de doenças respiratórias.

[009] A serina/treonina cinase, p38, é um membro da família de proteína cinase ativada por estresse e mitógeno (SAPK/MAPK) e participa em cascatas de sinalização intracelular envolvidas no número de respostas associadas com processos inflamatórios. Quatro isoformas de p38 cinase são conhecidas existirem, identificadas como p38 α , p38 β , p38 γ e p38 δ .

[0010] A trilha de p38 é ativada por estresse (incluindo fumo de tabaco, infecções ou produtos oxidativos) e citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-1 ou TNF- α) e está envolvida na indução de citocinas tais como TNF- α , IL-1, IL-6 e matriz metaloprotease por lipopolissacarídeo bacteriano (LPS). A ativação de p38 por fosforilação dual de thr¹⁸⁰ e tyr¹⁸² localizados na alça de ativação é obtida por especificidade dual a montante de MAP cinase duas cinases (MKK); MKK3 e MKK6. Por sua vez a p38 fosforila numerosos alvos incluindo outras cinases e fatores de transcrição. Além dos efeitos sobre a transcrição, a p38 está envolvida no controle de estabilidade de mRNA de diversas citocinas incluindo TNF- α , IL-3, IL-6 e IL-8. Desse modo através desta cascata, a p38 cinase é suposta desempenhar um significativo papel no controle de transcrição e translação sensível à indução de genes pró-inflamatórios e a subsequente liberação de citocinas pró-inflamatórias tais como TNF- α de células. O mecanismo foi validado pela investigação dos efeitos de inibição da enzima p38 cinase sobre a inflamação crônica e artrite (Kumar e outro, Nature Reviews Drug Discovery (2003) 2: 717-725). Em particular, os inibidores de p38 cinase foram descritos como agentes potenciais para tratar artrite reumatoide.

[0011] Além das ligações à ativação de p38 e inflamação crônica e artrite, existe também dados que implicam um papel para p38 na patogênese de doenças das vias aéreas, em particular COPD e asma. Os

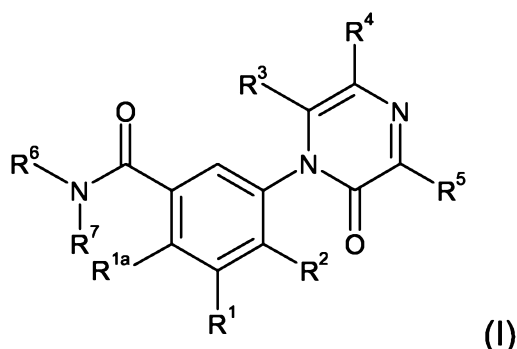
estímulos de estresse (incluindo fumo de tabaco, infecções ou produtos oxidativos) podem causar inflamação dentro do ambiente de pulmão. Os inibidores de p38 foram mostrados inibirem LPS e ovalbumina induziu os TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-4, IL-5 e IL-13 das vias aéreas (Haddad e outro Br J Pharmacol, 2001, 132 (8), 1715; Underwood e outro, Am J Physiol Lung cell Mol 200, 279, L895; Duan e outro, 2005 Am J Respir Crit Care Med, 171, 571; Escott e outro Br J Pharmacol., 2000, 131, 173; Underwood e outro, J Pharmacol Exp Ther. 293, 281). Além disso, inibem significativamente os neutrófilos e a liberação de MMP-9 em LPS, modelos de fumo de ozônio ou cigarro. Existe também um corpo significativo de dados pré-clínicos realçando os benefícios potenciais de inibição da p38 cinase que pode ser relevante no pulmão (Lee e outro Immunopharmacology, 2000, 47, 185-200). Desse modo, a inibição terapêutica de ativação de p38 pode ser importante na regulação de inflamação das vias aéreas. A eficácia é antecipada quando os inibidores de p38 cinase são administrados ou localmente para o pulmão (por exemplo, por inalação e liberação intranasal) ou por meio de vias sistêmicas (por exemplo, liberação oral, intravenosa e subcutânea).

[0012] Um aspecto particular da presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que são formuladas para permitir os compostos descritos aqui serem administrados localmente para o pulmão. As vantagens associadas com tal liberação de fármaco inalado incluem área de superfície do pulmão grande para absorção de dose; rápida absorção de fármaco, rápido início de ação; evitação do metabolismo do trato gastrointestinal e primeira passagem, dose menor e efeitos colaterais reduzidos.

[0013] Inibidores conhecidos de p38 cinase foram revistos por G. J. Hanson em Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733, J Hynes e outro Current Topics em Medicinal chemistry 2005, 5, 967-985, C Dominguez e outro em Expert Opinions on Therapeutic Patents,

2005, 15, 801-816.

[0014] A presente invenção fornece o composto de fórmula (I):



em que:

[0015] R^1 , R^{1a} e R^2 são independentemente selecionados de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, halo, CF₃, e CN;

[0016] R^3 e R^4 são independentemente selecionados de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, halo, OH, NR⁸R⁹, CF₃, CN, arila, heteroarila e CONR¹⁰R¹¹, em que a referida (C₁-C₆)alquila e o referido (C₁-C₆)alcóxi são, independentemente, opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados de OH, (C₁-C₃)alcóxi, NR¹²R¹³, S(O)_pR⁵⁵ e halo;

[0017] R^5 é selecionado de H, arila, heteroarila, heterocicloalquila, (C₃-C₇)cicloalquila, (CR¹⁴R¹⁵)_mNR¹⁶R¹⁷, S(O)_pR¹⁶, SO₂NR¹⁶R¹⁷, CH₂R¹⁶ e OR¹⁶;

[0018] R^6 é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, (C₃-C₇)cicloalquila, -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquila, heteroarila e arila; em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída por halo ou OH;

[0019] R^7 é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, (C₃-C₇)cicloalquila e arila;

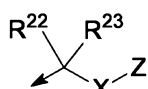
ou R^6 e R^7 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 7 membros, opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado de NR¹⁸, S e O;

[0020] R^8 e R^9 são independentemente selecionados de H, (C₁-

C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi e (C₃-C₆)cicloalquila; ou R⁸ e R⁹ juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 7 membros, opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado de NR¹⁹, S e O;

[0021] R¹⁴ e R¹⁵ são selecionados de H e (C₁-C₆)alquila; ou R¹⁴ e R¹⁵ juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam um grupo carbonila (C=O);

[0022] R¹⁶ é selecionado de H, arila, (C₃-C₇)cicloalquila e



, em que a referida (C₃-C₇)cicloalquila pode ser opcionalmente substituída com um grupo arila;

[0023] R¹⁷ é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, arila, heteroarila, heterocicloalquila e (C₃-C₇)cicloalquila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados de (C₁-C₆)alcóxi, (C₃-C₁₀)cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila e NR²⁰R²¹;

[0024] R²² é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, NR²⁹R³⁰, heterocicloalquila e arila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos R²⁸; e em que a referida arila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, halo, CF₃ e OH;

[0025] R²³ é selecionado de H e (C₁-C₆)alquila; ou R²² e R²³ juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel (C₃-C₇)cicloalquila ou heterocicloalquila;

[0026] X é uma ligação ou um grupo (CR²⁴R²⁵)_n;

[0027] R²⁴ e R²⁵ são independentemente selecionados de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, heterocicloalquila e NR³⁹R⁴⁰; ou R²⁴ e R²⁵ juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados podem formar um anel heterocicloalquila;

[0028] Z é um anel arila ou heteroarila, em que o referido anel arila ou heteroarila é substituído com R^{26} e R^{27} ;

[0029] R^{26} é selecionado de H, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi, OH, arila, O-arila, halo, heterocicloalquila, O-heterocicloalquila, heteroarila, O-heteroarila, cicloalquila, O-cicloalquila, $S(O)_pR^{34}$, $NR^{34}R^{35}$ e $CONR^{34}R^{35}$, em que a referida (C_1-C_6) alquila ou o referido (C_1-C_6) alcóxi pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados de halo, OH, heterocicloalquila ou $NR^{34}R^{35}$;

[0030] R^{27} é selecionado de H, halo e (C_1-C_6) alquila, em que a referida (C_1-C_6) alquila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos halo;

ou R^{26} e R^{27} juntos podem formar um grupo metilenodióxi, quando ligados a átomos de carbono adjacentes do anel arila ou heteroarila;

cada ocorrência de R^{28} é independentemente selecionado de $NR^{29}R^{30}$, halo, CH_2CF_3 , CF_3 , heterocicloalquila, (C_1-C_6) alcóxi, OR^{36} , $COOR^{42}$, $CONR^{31}R^{32}$ e $SO_2NR^{37}R^{38}$;

[0031] R^{29} e R^{30} são independentemente selecionados de H, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_7) cicloalquila, SO_2R^{41} e $C(O)R^{41}$, em que a referida (C_1-C_6) alquila pode ser opcionalmente substituída com, OH, $NR^{56}R^{57}$ ou heterocicloalquila;

[0032] R^{31} e R^{32} são independentemente selecionados de H, (C_1-C_6) alquila e (C_3-C_7) cicloalquila; ou R^{31} e R^{32} juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 7 membros, opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado de NR^{33} , S e O;

[0033] R^{34} e R^{35} são independentemente selecionados de H, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_7) cicloalquila, heterocicloalquila ligada a C e $C(O)O(C_1-C_6)$ alquila, em que a referida (C_1-C_6) alquila pode ser opcionalmente

substituída por OH, halo, (C₁-C₆)alcóxi, NR⁵⁸R⁵⁹, C(O)OH e heterocicloalquila; ou R³⁴ e R³⁵ juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 7 membros;

[0034] R³⁶ é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila e heterocicloalquila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com heterocicloalquila;

[0035] R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R³³, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹ e R⁴² são independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila;

[0036] m é 0 ou 1;

[0037] n é 1 ou 2;

cada ocorrência de p é independentemente selecionado de 0, 1 ou 2;

cicloalquila é um anel carbocíclico não aromático, opcionalmente fundida a um grupo arila, em que o referido anel cicloalquila opcionalmente contém, onde possível, até 2 ligações duplas; e em que, a menos que de outro modo estabelecido, a referida cicloalquila pode ser opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, CN, CF₃, halo e NR⁴³R⁴⁴;

heterocicloalquila é um anel mono- ou bicíclico, não aromático de 3 a 9 membros ligado a C ou ligado a N, opcionalmente fundida a um grupo arila ou heteroarila, em que o referido anel heterocicloalquila contém:

1 ou 2 átomos de NR⁴⁵, ou

um átomo de N-, ou

um átomo de N- e um NR⁴⁵, ou

um átomo de N-, um NR⁴⁵ e um átomo de S(O)_p ou O, ou

um átomo de N- e um átomo de S(O)_p ou O, ou

um átomo de S, ou

um átomo de O;

opcionalmente contendo, onde possível, 1 ou 2 ligações duplas; e opcionalmente substituída sobre carbono com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, CN, CF₃, halo, =O, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(O)NR⁴⁶R⁴⁷, substituinte bivalente -OCH₂CH₂O- (em que os átomos de oxigênio terminais são ligados ao mesmo átomo de carbono de anel), substituinte bivalente -CH₂NHCH₂- (em que os átomos de carbono terminais são ligados ao mesmo átomo de carbono de anel), um grupo tetra-hidro-1,1-dióxido-3-tienila, e arila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída por arila, (C₁-C₆)alcóxi ou OH; e em que cada grupo arila pode ser opcionalmente substituído com (C₁-C₆)alcóxi (que por sua vez pode ser opcionalmente substituída por NR³⁴R³⁵), (C₁-C₆)alquila, OH, CF₃ e halo;

arila é um anel aromático contendo 6 ou 10 átomos de carbono; em que, a menos que de outro modo estabelecido, a referida arila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, halo, CN, CF₃ e NR⁴⁸R⁴⁹;

heteroarila é um anel aromático de 5, 6, 9 ou 10 membros, contendo de 1 ou 2 átomos de N e, opcionalmente, um átomo de NR⁵⁰, ou um átomo de NR⁵⁰ e um átomo de S ou O, ou um átomo de S, ou um átomo de O; em que, a menos que de outro modo estabelecido, a referida heteroarila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, halo, CN, CF₃ e NR⁵¹R⁵²;

[0038] R⁴⁵ é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, C(O)(C₁-C₆)alquila, C(O)O(C₁-C₆)alquila e arila, em que a referida (C₁-C₆)alquila é opcionalmente substituída com um grupo selecionado de (C₁-C₃)alcóxi, OH, halo, heterocicloalquila e NR²⁹R³⁰; e em que a referida C(O)O(C₁-C₆)alquila é opcionalmente substituída com um grupo arila;

[0039] R^{50} é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila e C(O)O(C₁-C₆)alquila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com um grupo selecionado de (C₁-C₃)alcóxi, OH, halo, (C₃-C₆)cicloalquila e NR⁵³R⁵⁴;

[0040] R^{43} , R^{44} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} e R^{59} são cada independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila;

[0041] R^{58} é selecionado de H e (C₁-C₆)alquila em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com um grupo selecionado de (C₁-C₃)alcóxi e OH;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0042] Em outro aspecto a presente invenção fornece um profármaco de composto de fórmula (I) como aqui definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0043] Todavia em outro aspecto a presente invenção fornece um N-óxido de composto de fórmula (I) como aqui definido, ou um profármaco ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0044] Será entendido que certos compostos da presente invenção podem existir em formas solvatadas, por exemplo, hidratadas, bem como não solvatadas. Deve ser entendido que a presente invenção abrange todas as tais formas solvatadas.

[0045] A presente invenção também compreende as seguintes modalidades e combinações das mesmas:

[0046] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^1 , R^{1a} e R^2 são independentemente selecionados de H, (C₁-C₄)alquila, halo e CF₃.

[0047] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^1 , R^{1a} e R^2 são independentemente selecionados de H, (C₁-C₄)alquila, F e Cl.

[0048] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece

o composto de fórmula (I) em que R^1 e R^{1a} são independentemente selecionados de H, F e Cl e R^2 é selecionado de (C_1-C_4) alquila, F e Cl.

[0049] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^1 e R^{1a} são H e R^2 é selecionado de (C_1-C_4) alquila, F e Cl.

[0050] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^1 e R^{1a} são H e R^2 é metila.

[0051] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^1 , R^{1a} e R^2 são independentemente selecionados de H, (C_1-C_4) alquila e F.

[0052] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^1 e R^{1a} são independentemente selecionados de H e F e R^2 é selecionado de (C_1-C_4) alquila e F.

[0053] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^1 e R^{1a} são H e R^2 é selecionado de (C_1-C_4) alquila e F.

[0054] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{1a} é H, R^1 é F e R^2 é (C_1-C_4) alquila.

[0055] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{1a} é H, R^1 é F e R^2 é metila.

[0056] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{1a} é H.

[0057] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{1a} é H e R^1 e R^2 são independentemente selecionados de H, (C_1-C_4) alquila, halo e CF_3 .

[0058] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{1a} é H e R^1 e R^2 são independentemente selecionados de H, (C_1-C_4) alquila e F.

[0059] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{1a} é H, R^1 é selecionado de H e F e

R² é selecionado de (C₁-C₄)alquila e F.

[0060] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{1a} é H, R¹ é H e R² é selecionado de (C₁-C₄)alquila e F.

[0061] Em todavia uma outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{1a} é H, R¹ é H e R² é metila.

[0062] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R³ e R⁴ são independentemente selecionados de H, (C₁-C₄)alquila, (C₁-C₄)alcóxi, Br, Cl, F, CN, arila e CONR¹⁰R¹¹, em que a referida (C₁-C₄)alquila e o referido (C₁-C₄)alcóxi são, independentemente, opcionalmente substituídos com 1, 2, ou 3 grupos independentemente selecionados de NR¹²R¹³ e halo.

[0063] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R³ é H e R⁴ é selecionado de H, metila, etila, metóxi, etóxi, Cl, Br, CN, fenila e CONH₂, em que metila é opcionalmente substituída com um grupo NR¹²R¹³.

[0064] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R³ e R⁴ são H.

[0065] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R⁵ é selecionado de H, arila, heteroarila, NR¹⁶R¹⁷ e heterocicloalquila.

[0066] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R⁵ é selecionado de heteroarila, NR¹⁶R¹⁷ e heterocicloalquila.

[0067] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R⁵ é selecionado de NR¹⁶R¹⁷ e heterocicloalquila.

[0068] Em todavia uma outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R⁵ é NR¹⁶R¹⁷.

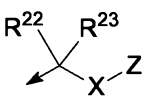
[0069] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^6 e R^7 são independentemente selecionados de H, (C₁-C₄)alquila, (C₁-C₄)alcóxi e (C₃-C₆)cicloalquila.

[0070] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^6 é H e R^7 é selecionado de (C₁-C₄)alquila, (C₁-C₄)alcóxi e (C₃-C₆)cicloalquila.

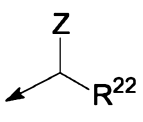
[0071] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^6 é H e R^7 é selecionado de metóxi (OCH₃), etóxi (OCH₂CH₃) e (C₃-C₆)cicloalquila.

[0072] Em todavia uma outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^6 é H e R^7 é ciclopropila.

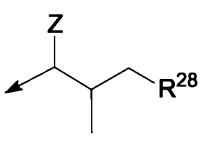
[0073] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o com-

posto de fórmula (I) em que R^{16} é .

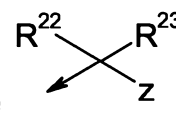
[0074] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o com-

posto de fórmula (I) em que R^{16} é .

[0075] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece

o composto de fórmula (I) em que R^{16} é .

[0076] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece

o composto de fórmula (I) em que R^{16} é , em que R^{22} e R^{23} cada independentemente representa (C₁-C₆)alquila, ou R^{22} e R^{23} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel (C₃-C₇)cicloalquila.

[0077] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{17} é selecionado de H e (C₁-C₆)alquila.

[0078] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{17} é H.

[0079] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{22} é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, heterocicloalquila e arila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos R^{28} .

[0080] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{22} é selecionado de H e (C₁-C₆)alquila; em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com um grupo R^{28} único.

[0081] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{22} é selecionado de H e (C₁-C₆)alquila ramificada; em que a referida (C₁-C₆)alquila ramificada é substituída com um grupo R^{28} único.

[0082] Em todavia ainda outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{22} é selecionado de H e isopropila; em que a referida isopropila é substituída com um grupo R^{28} único.

[0083] Em uma outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{22} é selecionado de H e (C₁-C₆)alquila.

[0084] Em todavia uma outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{22} é H.

[0085] Todavia em ainda outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{22} é metila.

[0086] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{23} é H.

[0087] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{23} é (C₁-C₆)alquila.

[0088] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{23} é metila.

[0089] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que X é uma ligação.

[0090] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que X é um grupo $(CR^{24}R^{25})_n$ e n é 1.

[0091] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{24} e R^{25} são independentemente selecionados de H, OH e (C_1-C_6) alquila.

[0092] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{24} e R^{25} são H.

[0093] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{26} é selecionado de H, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi, OH, O-arila, halo, arila, $NR^{34}R^{35}$ e $CONR^{34}R^{35}$, em que a referida (C_1-C_6) alquila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 grupos independentemente selecionados de halo e $NR^{34}R^{35}$.

[0094] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{26} é selecionado de H, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi, OH, halo, arila, $NR^{34}R^{35}$ e CF_3 .

[0095] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{26} é selecionado de H, (C_1-C_4) alquila, (C_1-C_4) alcóxi, OH, Cl e F.

[0096] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{27} é H.

[0097] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que cada ocorrência de R^{28} é independentemente selecionada de heterocicloalquila, halo, CF_3 , CH_2CF_3 e $NR^{29}R^{30}$.

[0098] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que cada ocorrência de R^{28} é independentemente selecionada de heterocicloalquila e $NR^{29}R^{30}$.

[0099] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que R^{28} é heterocicloalquila.

[00100] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que Z é um anel arila substituído com R^{26} e R^{27} .

[00101] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que Z é um anel fenila substituído com R^{26} e R^{27} .

[00102] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que heterocicloalquila é um anel monocíclico não aromático, de 5 ou 6 membros, ligado a C ou ligado a N, opcionalmente fundida a um grupo arila, em que o referido anel heterocicloalquila contém:

um átomo de N-, ou

um átomo de N- e um NR^{45} , ou

um átomo de N- e um átomo de $S(O)_p$ ou O,

e é opcionalmente substituído sobre carbono com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi, OH, CN, CF_3 , halo, $NR^{46}R^{47}$ e arila, em que a referida (C_1-C_6) alquila pode ser opcionalmente substituída por arila, (C_1-C_6) alcóxi ou OH; e em que cada grupo arila pode ser opcionalmente substituído com (C_1-C_6) alcóxi (que por sua vez pode ser opcionalmente substituída por $NR^{34}R^{35}$), (C_1-C_6) alquila, OH, CF_3 e halo.

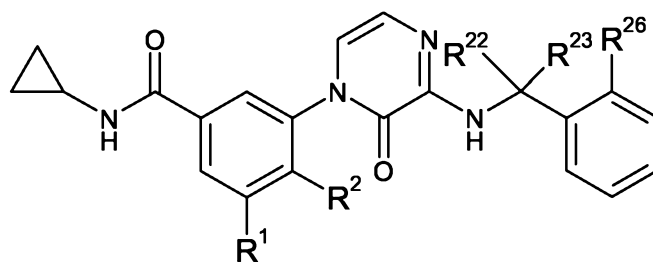
[00103] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que halo é selecionado de Cl e F.

[00104] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que halo é F.

[00105] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que n é 1.

[00106] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) em que m é 0.

[00107] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IA), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo



(IA)

em que:

[00108] R^1 e R^2 são independentemente selecionados de H, (C₁-C₄)alquila e F;

[00109] R^{22} e R^{23} são cada independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila;

ou R^{22} e R^{23} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ambos ligados formam uma (C₃-C₄)cicloalquila;

[00110] R^{26} é (C₁-C₆)alcóxi que pode ser opcionalmente substituído com NR³⁴R³⁵; e

[00111] R^{34} e R^{35} são independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída por OH.

[00112] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IA), em que R^1 é selecionado de H e F.

[00113] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IA), em que R^1 é H.

[00114] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IA), em que R^1 é F.

[00115] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IA), em que R^2 é metila.

[00116] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IA) em que R^1 é F e R^2 é metila.

[00117] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IA), em que R^{22} e R^{23} juntamente com o átomo de

carbono ao qual eles são ambos ligados formam um anel ciclopropila.

[00118] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IA), em que R^{22} e R^{23} cada independentemente representa metila ou etila.

[00119] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IA), em que R^{26} é (C_1-C_6) alcóxi substituído com $NR^{34}R^{35}$, em que R^{34} e R^{35} são independentemente selecionados de H e (C_1-C_4) alquila em que a referida (C_1-C_4) alquila pode ser opcionalmente substituída por OH.

[00120] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IA), em que R^{26} é selecionado de

- $OCH_2CH_2NH_2$,
- $OCH_2CH_2NHCH_3$,
- $OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$,
- $OCH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$,
- $OCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$,
- $OCH_2CH_2CH_2NHCH_3$,
- $OCH_2CH_2CH_2CH_2NHCH_3$,
- $OCH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$,
- $OCH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2OH$,
- $OCH_2CH_2NHCH(CH_3)CH_2OH$,
- $OCH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2OH$, e
- $OCH_2CH_2NHCH_2CH(OH)CH_3$.

[00121] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IA) selecionado de :

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi-etil)amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-hidroxi-propil]amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-hidroxi-propil]amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]- benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi-etil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metilbenzamida

3-[3-({1-[2-(2-Aminoetóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

3-[3-({1-[2-(2-Aminoetóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

e

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-{[1-(2-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]etóxi}fenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00122] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IA) selecionado de :

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida

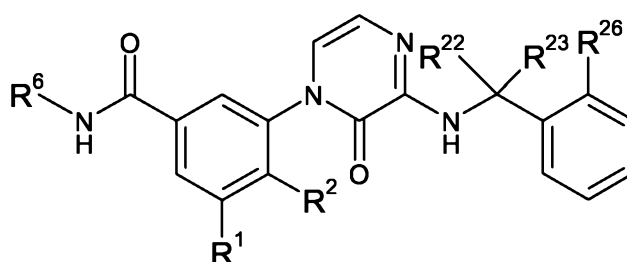
N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida e

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi-etil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00123] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (ID), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo



(ID)

em que:

[00124] R^1 e R^2 são independentemente selecionados de H, (C₁-C₄)alquila e F;

[00125] R^6 é (C₁-C₄)alcóxi;

[00126] R^{22} e R^{23} são cada independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila;

ou R^{22} e R^{23} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ambos ligados formam uma (C₃-C₄)cicloalquila;

[00127] R^{26} é (C₁-C₆)alcóxi que pode ser opcionalmente substituído com NR³⁴R³⁵; e

[00128] R^{34} e R^{35} são independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída por OH.

[00129] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (ID), em que R^1 é selecionado de H e F.

[00130] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (ID), em que R¹ é H.

[00131] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (ID), em que R¹ é F.

[00132] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (ID), em que R² é metila.

[00133] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (ID), em que R⁶ é metóxi.

[00134] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (ID), em que R²² e R²³ juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ambos ligados formam um anel ciclopropila.

[00135] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (ID), em que R²² e R²³ cada independentemente representa metila ou etila.

[00136] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (ID), em que R²⁶ é (C₁-C₆)alcóxi substituído com NR³⁴R³⁵, em que R³⁴ e R³⁵ são independentemente selecionados de H e (C₁-C₄)alquila em que a referida (C₁-C₄)alquila pode ser opcionalmente substituída por OH.

[00137] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (ID), em que R²⁶ é -OCH₂CH₂NHCH₃.

[00138] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (ID) selecionado de :

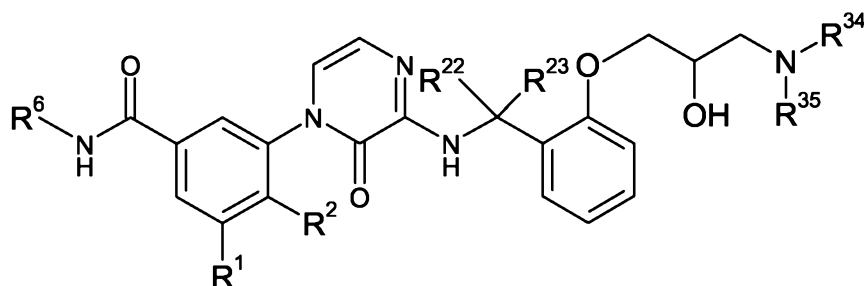
3-Fluoro-*N*-metóxi-4-metil-5-{3-[(1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}benzamida

e

N-Metóxi-4-metil-3-{3-[(1-{2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}benzamida

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00139] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IE), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo



(IE)

em que:

[00140] R^1 e R^2 são independentemente selecionados de H, (C₁-C₄)alquila e F;

[00141] R^6 é ciclopropila ou (C₁-C₄)alcóxi;

[00142] R^{22} e R^{23} são cada independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila;

ou R^{22} e R^{23} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ambos ligados formam uma (C₃-C₄)cicloalquila; e

[00143] R^{34} e R^{35} são independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída por OH.

[00144] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IE), em que R^1 é selecionado de H e F.

[00145] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IE), em que R^1 é H.

[00146] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IE), em que R^1 é F.

[00147] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IE), em que R^2 é metila.

[00148] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IE), em que R^6 é ciclopropila.

[00149] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IE), em que R^{22} e R^{23} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ambos ligados formam um anel ciclopropila.

[00150] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IE), em que R^{22} e R^{23} cada independentemente representa metila ou etila.

[00151] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IE), em que R^{34} e R^{35} são independentemente selecionados de H e (C₁-C₄)alquila.

[00152] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IE) selecionado de :

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-hidróxi-3-(metilamino)propil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(etilamino)-2-hidroxipropil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida

e

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-{[1-(2-{[(2S)-2-hidróxi-3-(metilamino)propil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00153] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) selecionado de :

N-metóxi-4-metil-3-[3-[[[(1R,2S)-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida;

N-metóxi-4-metil-3-[2-oxo-3-[[[(1R)-1-fenilpropil]amino]-1(2H)-pirazinil]-benzamida;

N-metóxi-4-metil-3-[3-[[[(1R,2S)-2-metil-1-fenil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[3-(metilamino)propóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;

N-metóxi-4-metil-3-[3-[(1-metil-1-feniletil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;

3-[3-[[(1*R*,2*R*)-3-hidróxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-metóxi-4-metil-benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[(1*R*)-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etóxi]fenil]propil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;

N-ciclopropil-3-[3-[[(1*R*,2*S*)-3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-metóxi-4-metil-3-[3-[[(1*R*,2*S*)-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;

N-ciclopropil-3-[3-[[(1*R*,2*S*)-3-[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-ciclopropil-3-[3-[[(1*R*,2*S*)-3-[4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-metóxi-4-metil-3-[3-[[(1*R*,2*S*)-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;

N-ciclopropil-3-[3-[[(1*R*,2*S*)-3-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-ciclopropil-3-[3-[[(1*R*,2*S*)-3-[(1,1-dimetiletil)metilamino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-ciclopropil-3-[3-[[(1*R*,2*S*)-3-[(2*R*)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(*2S*)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[*(1R)*-1-fenilpropil]amino]-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida;

N-ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(4-hidróxi-1-piperidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(dietilamino)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-(1-piperidinil)propil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida;

N-ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(dimetilamino)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida;

3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(4-acetil-1-piperazinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida;

N-ciclopropil-3-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[2-(3-metilfenil)-1-pirrolidinil]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida;

N-ciclopropil-3-[3-[2-(2-metoxifenil)-1-pirrolidinil]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida; e

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida,

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1(1*R*,2*S*)-2-metil-3-(4-metil-1-piperidinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1(1*R*,2*S*)-2-metil-3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1(1*R*,2*S*)-2-metil-1-fenil-3-(1-piperazinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1(1*R*,2*S*)-3-(hexa-hidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1(1*R*,2*S*)-3-(4-fluoro-1-piperidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1(1*R*,2*S*)-3-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1(1*R*,2*S*)-3-[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1(1*R*,2*S*)-2-metil-1-fenil-3-[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1(1*R*,2*S*)-2-metil-3-(3-oxo-1-piperazinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1(1*R*,2*S*)-3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1(1*R*,2*S*)-2-metil-3-[(3*R*)-3-metil-

1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-3-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-3-[(2-metilpropil)amino]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-3-(ciclopropilamino)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-3-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida
N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-3-[(3*S*)-3-hidróxi-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida
N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-3-[(3*R*)-3-hidróxi-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida
N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-3-[(2*R*)-2-metil-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida
N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-3-(2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida
N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-1-fenil-3-(4-tiomorfolinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida
N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-3-[(3*S*)-3-hidróxi-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida
N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-1-fenil-3-[4-(tetra-hidro-1,1-dióxido-3-tienil)-1-piperazinil]propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida
1-[(2*S*,3*R*)-3-[4-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-di-hidro-3-oxopirazinil]amino]-2-metil-3-fenilpropil]- 4-piperidinacarboxamida
N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-3-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1*R*,2*S*)-3-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-1-piperazinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1*R*,2*S*)-2-metil-1-fenil-3-(4-piperidinilamino)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1*R*,2*S*)-2-metil-3-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1*R*,2*S*)-3-(2,2-dimetil-1-pirrolidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida.

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[1-metil-1-[2-[2-(1-piperazinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[1-[2-[2-(dietilamino)etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[1-metil-1-[2-[2-(1-piperidinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[1-metil-1-[2-[2-(4-metil-1-piperazinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[1-metil-1-[2-[2-(4-morfolinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[1-metil-1-[2-[4-(metilamino)butóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[1-metil-1-[2-[4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]butóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[1-metil-1-[2-[4-(4-metil-1-piperazinil)butóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[1-metil-1-[2-[3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[3-(4-metil-1-piperazinil)propóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[1-metil-2-(4-metil-1-piperazinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxietil)amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxipropil]amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- 6-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(4-piperidinilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-(3-azetidiniolóxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(3-pirrolidinilolóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(4-piperidinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(3-piperidinilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(4-piperidinilolóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Etóxi-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

4-Metil-*N*-(1-metilciclopropil)-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

4-Metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxietil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi-etil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(hexa-hidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(3*R*)-3-hidróxi-1-pirrolidinil]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1-[2-[2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilmetilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1-[2-[2-(1-piperazinil)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-fluoroetil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-metilpropil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

3-[3-[[1-[2-[2-(ciclobutilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil- benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1*R*)-2-hidróxi-1-metiletil]amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-hidroxipropil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

3-[3-[[1-[2-[2-(2-aminoetóxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi-etil)amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxietil)amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*R*)-2-hidroxipropil]amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidróxi-2-metilpropil)amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxipropil]amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi-etil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxietil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxipropil]amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*R*)-2-hidroxi-*propil*]amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]-1-metile-*til*]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-etil-1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]pro-*pil*]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ci-*clobutil*]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]ciclobu-*til*]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi-*etil*]amino]etóxi]fenil]ci-*clobutil*]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-metile-*til*]amino]etóxi]fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-(1*R*,2*R*)-3-hidróxi-1-(2-metilfenil)-2-me-*tilpropil*]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-(1*R*,2*R*)-3-hidróxi-1-(3-metilfenil)-2-me-*tilpropil*]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-(1*R*,2*R*)-3-hidróxi-1-(2-metoxifenil)-2-*metilpropil*]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-(1*R*,2*S*)-1-(2-metilfenil)-2-metil-3-(1-pir-*rolidinil*)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-(1*R*,2*S*)-1-(3-metilfenil)-2-metil-3-(1-pir-*rolidinil*)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-(1*R*,2*S*)-1-(2-metoxifenil)-2-metil-3-(1-*pirrolidinil*)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[5-fluoro-2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ci-*clopropil*]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[5-fluoro-2-[2-[(2-hidroxi-
etil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-
benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]-5-fluorofenil]ci-
clopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-{3-[(1-{5-fluoro-2-[2-(metila-
mino)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenza-
mida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-{[1-(5-fluoro-2-{2-[(2-hidroxi-
etil)amino]etóxi}fenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilben-
zamida

N-Ciclopropil-3-[3-({1-[3-fluoro-2-(2-{[(2*R*)-2-hidroxi-pro-
pil]amino}etóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metil-
benzamida

3-[3-({1-[2-(2-Aminoetóxi)-3-fluorofenil]ciclopropil}amino)-2-
oxopirazin-1(2*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-[3-{[1-(3-fluoro-2-{2-[(2-hidroxi-
etil)amino]etóxi}fenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilben-
zamida

N-Ciclopropil-3-{3-[(1-{2-[2-(etilamino)etóxi]-3-fluorofenil}ci-
clopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-{3-[(1-{3-fluoro-2-[2-(metilamino)etóxi]fe-
nil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-4-etil-3-[3-({1-[2-(2-{[(2*S*)-2-hidroxi-pro-
pil]amino}etóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

N-Ciclopropil-4-etil-3-{3-[(1-{2-[2-(etilamino)etóxi]fenil}-1-
metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-(2-{[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-metilpro-
pil]amino}etóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metil-
benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-(2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}etóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-[3-{{1-(2-{2-[(1,1-dioxidotetra-hidrotiofen-3-il)amino]etóxi}fenil)ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[2-(5,6-di-hidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etoxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-{3-[(1-{2-[2-(1-metil-1,4,6,7-tetra-hidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-{2-oxo-3-[(1-{2-[2-(propilamino)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]pirazin-1(2H)-il}benzamida

N-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-((2*R*)-2-hidróxi-3-[(2-hidroxi-etil)amino]propil}óxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-[3-{{1-(2-[(2*R*)-3-(etilamino)-2-hidroxi-propil]óxi}fenil)ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-[3-{{1-(2-[(2*R*)-2-hidróxi-3-(metilamino)propil]óxi}fenil)ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-((2*S*)-2-hidróxi-3-[(2-hidroxi-etil)amino]propil}óxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

N-ciclopropil-3-[3-{{1-(2-[(2*S*)-3-(etilamino)-2-hidroxi-propil]óxi}fenil)ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-[3-{{1-(2-[(2*S*)-2-hidróxi-3-(metilamino)propil]óxi}fenil)ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

3-[3-{{1-(2-[(2*R*)-2-Amino-3-hidroxi-propil]óxi}fenil)-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-(dimetilamino)-3-hidroxi-propil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-hidróxi-3-(metilamino)propil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(etilamino)-2-hidroxi-propil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-3-(etilamino)-2-hidroxi-propil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-{[1-(2-{[(2S)-2-hidróxi-3-(metilamino)propil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

3-[3-({1-[2-(2-Aminoetóxi)fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

N-(2-{2-[1-({4-[5-(Ciclopropilcarbamoil)-3-fluoro-2-metilfenil]-3-oxo-3,4-di-hidropirazin-2-il}amino)-1-metiletil]fenóxi}etil)glicina

N-(2-{2-[1-({4-[5-(Ciclopropilcarbamoil)-3-fluoro-2-metilfenil]-3-oxo-3,4-di-hidropirazin-2-il}amino)-1-metiletil]fenóxi}etil)-*beta*-alanina

3-[3-({1-[2-(2-Aminoetóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-{[1-(2-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]etóxi}fenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

3-Fluoro-*N*-metóxi-4-metil-5-{3-[(1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

N-Metóxi-4-metil-3-{3-[(1-{2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-{[1-metil-1-(2-{[2-(metilamino)etil]sulfanil}fenil)etil]amino}-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

3-{3-[(1-{2-[(2-Aminoetil)sulfanil]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{3-[(1-metil-1-{2-[3-(metilamino)propil]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(2-{2-[3-(metilamino)propóxi]fenil}pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-{[(1*R*,2*S*)-2-metil-1-fenil-3-pirrolidin-1-ilpropil]amino}-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-{[(1*R*,2*S*)-2-metil-1-fenil-3-piperidin-1-ilpropil]amino}-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

4-Cloro-*N*-ciclopropil-3-[3-[(1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

4-Cloro-*N*-ciclopropil-3-[3-[(1-(2-{2-[(2-hidroxi)etil]amino)etóxi}fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

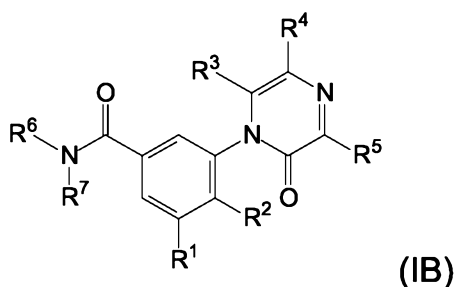
4-Cloro-*N*-ciclopropil-3-[3-[(1-[2-(2-{[(2*R*)-2-hidroxipropil]amino)etóxi}fenil)-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

4-Cloro-*N*-ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[2-(etilamino)etóxi]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

3-[3-[(1-[2-(2-Aminoetóxi)fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00154] Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula (IB):



em que:

[00155] R^1 e R^2 são independentemente selecionados de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, halo, CF₃, e CN;

[00156] R^3 e R^4 são independentemente selecionados de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, halo, OH, NR⁸R⁹, CF₃, CN, arila, heteroarila e CONR¹⁰R¹¹, em que a referida (C₁-C₆)alquila e o referido (C₁-C₆)alcóxi são, independentemente, opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados de OH, (C₁-C₃)alcóxi, NR¹²R¹³, S(O)_pR⁵⁵ e halo;

[00157] R^5 é selecionado de H, arila, heteroarila, heterocicloalquila, (C₃-C₇)cicloalquila, (CR¹⁴R¹⁵)_mNR¹⁶R¹⁷, S(O)_pR¹⁶, SO₂NR¹⁶R¹⁷, CH₂R¹⁶ e OR¹⁶;

[00158] R^6 é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, (C₃-C₇)cicloalquila, heteroarila e arila;

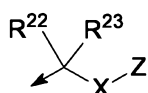
[00159] R^7 é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, (C₃-C₇)cicloalquila e arila;

ou R^6 e R^7 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 7 membros, opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado de NR¹⁸, S e O;

[00160] R^8 e R^9 são independentemente selecionados de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi e (C₃-C₆)cicloalquila; ou R^8 e R^9 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 7 membros, opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado de NR¹⁹, S e O;

[00161] R^{14} e R^{15} são selecionados de H e (C₁-C₆)alquila; ou R^{14} e R^{15} juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam um grupo carbonila (C=O);

[00162] R^{16} é selecionado de H, arila, (C₃-C₇)cicloalquila e



, em que a referida (C₃-C₇)cicloalquila pode ser opcionalmente

substituída com um grupo arila;

[00163] R^{17} é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, arila, heteroarila, heterocicloalquila e (C₃-C₇)cicloalquila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados de (C₁-C₆)alcóxi, (C₃-C₁₀)cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila e NR²⁰R²¹;

[00164] R^{22} é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, NR²⁹R³⁰, heterocicloalquila e arila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos R²⁸; e em que a referida arila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, halo, CF₃ e OH;

[00165] R^{23} é selecionado de H e (C₁-C₆)alquila;
ou R^{22} e R^{23} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel (C₃-C₇)cicloalquila ou heterocicloalquila;

[00166] X é uma ligação ou um grupo (CR²⁴R²⁵)_n ;

[00167] R^{24} e R^{25} são independentemente selecionados de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, heterocicloalquila e NR³⁹R⁴⁰; ou R^{24} e R^{25} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados podem formar um anel heterocicloalquila;

[00168] Z é um anel arila ou heteroarila, em que o referido anel arila ou heteroarila é substituído com R²⁶ e R²⁷;

[00169] R^{26} é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, arila, O-arila, halo, heterocicloalquila, O-heterocicloalquila, heteroarila, O-heteroarila, cicloalquila, O-cicloalquila, S(O)_pR³⁴, NR³⁴R³⁵ e CONR³⁴R³⁵, em que a referida (C₁-C₆)alquila ou o referido (C₁-C₆)alcóxi pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados de halo, heterocicloalquila ou NR³⁴R³⁵;

[00170] R^{27} é selecionado de H, halo e (C₁-C₆)alquila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3

grupos halo;

ou R^{26} e R^{27} juntos podem formar um grupo metilenodióxi, quando ligados a átomos de carbono adjacentes do anel arila ou heteroarila;

cada ocorrência de R^{28} é independentemente selecionada de $NR^{29}R^{30}$, halo, CH_2CF_3 , CF_3 , heterocicloalquila, (C_1-C_6) alcóxi, OR^{36} , $COOR^{42}$, $CONR^{31}R^{32}$ e $SO_2NR^{37}R^{38}$;

[00171] R^{29} e R^{30} são independentemente selecionados de H, (C_1-C_6) alquila, SO_2R^{41} e $C(O)R^{41}$, em que a referida (C_1-C_6) alquila pode ser opcionalmente substituída com $NR^{56}R^{57}$ ou heterocicloalquila;

[00172] R^{31} e R^{32} são independentemente selecionados de H, (C_1-C_6) alquila e (C_3-C_7) cicloalquila; ou R^{31} e R^{32} juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 7 membros, opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado de NR^{33} , S e O;

[00173] R^{34} e R^{35} são independentemente selecionados de H, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_7) cicloalquila e $C(O)O(C_1-C_6)$ alquila, em que a referida (C_1-C_6) alquila pode ser opcionalmente substituída por OH, halo, (C_1-C_6) alcóxi, $NR^{58}R^{59}$ e heterocicloalquila; ou R^{34} e R^{35} juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 7 membros;

[00174] R^{36} é selecionado de H, (C_1-C_6) alquila e heterocicloalquila, em que a referida (C_1-C_6) alquila pode ser opcionalmente substituída com heterocicloalquila;

[00175] R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} e R^{42} são independentemente selecionados de H e (C_1-C_6) alquila;

m é 0 ou 1;

n é 1 ou 2;

cada ocorrência de p é independentemente selecionada de 0, 1 ou 2;

cicloalquila é um anel carbocíclico não aromático, opcionalmente fundida a um grupo arila, em que o referido anel cicloalquila opcionalmente contém, onde possível, até 2 ligações duplas; e em que, a menos que de outro modo estabelecido, a referida cicloalquila pode ser opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, CN, CF₃, halo e NR⁴³R⁴⁴;

heterocicloalquila é um anel mono- ou bicíclico, não aromático de 3 a 9 membros ligado a C ou ligado a N, opcionalmente fundida a um grupo arila, em que o referido anel heterocicloalquila contém:

1 ou 2 átomos de NR⁴⁵, ou

um átomo de N-, ou

um átomo de N- e um NR⁴⁵, ou

um átomo de N-, um NR⁴⁵ e um átomo de S(O)_p ou O, ou

um átomo de N- e um átomo de S(O)_p ou O, ou

um átomo de S, ou

um átomo de O;

opcionalmente contendo, onde possível, 1 ou 2 ligações duplas; e opcionalmente substituída sobre carbono com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, CN, CF₃, halo, NR⁴⁶R⁴⁷ e arila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída por arila, (C₁-C₆)alcóxi ou OH; e em que cada grupo arila pode ser opcionalmente substituído com (C₁-C₆)alcóxi (que por sua vez pode ser opcionalmente substituída por NR³⁴R³⁵), (C₁-C₆)alquila, OH, CF₃ e halo;

arila é um anel aromático contendo 6 ou 10 átomos de carbono; em que, a menos que de outro modo estabelecido, a referida arila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, halo, CN, CF₃ e NR⁴⁸R⁴⁹;

heteroarila é um anel aromático de 5, 6, 9 ou 10 membros, contendo de 1 ou 2 átomos de N e, opcionalmente, um átomo de NR⁵⁰, ou um átomo de NR⁵⁰ e um átomo de S ou O, ou um átomo de S, ou um átomo de O; em que, a menos que de outro modo estabelecido, a referida heteroarila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, halo, CN, CF₃ e NR⁵¹R⁵²;

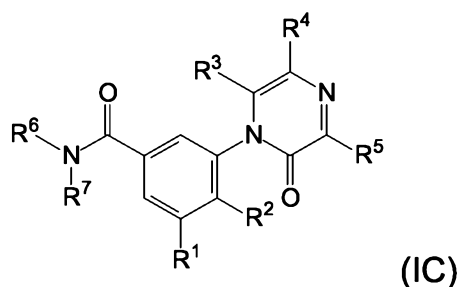
[00176] R⁴⁵ é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, C(O)(C₁-C₆)alquila, C(O)O(C₁-C₆)alquila e arila, em que a referida (C₁-C₆)alquila é opcionalmente substituída com um grupo selecionado de (C₁-C₃)alcóxi, OH, halo, heterocicloalquila e NR²⁹R³⁰; e em que a referida C(O)O(C₁-C₆)alquila é opcionalmente substituída com um grupo arila;

[00177] R⁵⁰ é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila e C(O)O(C₁-C₆)alquila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com um grupo selecionado de (C₁-C₃)alcóxi, OH, halo, (C₃-C₆)cicloalquila e NR⁵³R⁵⁴;

[00178] R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸ e R⁵⁹ são cada independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila; ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[00179] Para compostos de fórmula (IB), modalidades da invenção incluem aquelas em que cada de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são como definidos aqui acima em modalidades da invenção no que diz respeito a compostos de fórmula (I).

[00180] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (IC):



em que:

[00181] R^1 e R^2 são independentemente selecionados de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, halo, CF₃, e CN;

[00182] R^3 e R^4 são independentemente selecionados de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, halo, OH, NR⁸R⁹, CF₃, CN, arila, heteroarila e CONR¹⁰R¹¹, em que a referida (C₁-C₆)alquila e o referido (C₁-C₆)alcóxi são, independentemente, opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados de OH, (C₁-C₃)alcóxi, NR¹²R¹³, S(O)_pR⁵⁵ e halo;

[00183] R^5 é selecionado de H, arila, heteroarila, heterocicloalquila, (C₃-C₇)cicloalquila, (CR¹⁴R¹⁵)_mNR¹⁶R¹⁷, S(O)_pR¹⁶, SO₂NR¹⁶R¹⁷, CH₂R¹⁶ e OR¹⁶;

[00184] R^6 é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, (C₃-C₇)cicloalquila, -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquila, heteroarila e arila; em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída por halo ou OH;

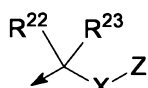
[00185] R^7 é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, (C₃-C₇)cicloalquila e arila;

ou R^6 e R^7 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 7 membros, opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado de NR¹⁸, S e O;

[00186] R^8 e R^9 são independentemente selecionados de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi e (C₃-C₆)cicloalquila; ou R^8 e R^9 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 7 membros, opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado de NR¹⁹, S e O;

[00187] R^{14} e R^{15} são selecionados de H e (C₁-C₆)alquila; ou R^{14} e R^{15} juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam um grupo carbonila (C=O);

[00188] R^{16} é selecionado de H, arila, (C₃-C₇)cicloalquila e



, em que a referida (C₃-C₇)cicloalquila pode ser opcionalmente substituída com um grupo arila;

[00189] R¹⁷ é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, arila, heteroarila, heterocicloalquila e (C₃-C₇)cicloalquila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados de (C₁-C₆)alcóxi, (C₃-C₁₀)cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila e NR²⁰R²¹;

[00190] R²² é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, NR²⁹R³⁰, heterocicloalquila e arila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos R²⁸; e em que a referida arila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, halo, CF₃ e OH;

[00191] R²³ é selecionado de H e (C₁-C₆)alquila;
ou R²² e R²³ juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel (C₃-C₇)cicloalquila ou heterocicloalquila;

[00192] X é uma ligação ou um grupo (CR²⁴R²⁵)_n;

[00193] R²⁴ e R²⁵ são independentemente selecionados de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, heterocicloalquila e NR³⁹R⁴⁰; ou R²⁴ e R²⁵ juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados podem formar um anel heterocicloalquila;

[00194] Z é um anel arila ou heteroarila, em que o referido anel arila ou heteroarila é substituído com R²⁶ e R²⁷;

[00195] R²⁶ é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, arila, O-arila, halo, heterocicloalquila, O-heterocicloalquila, heteroarila, O-heteroarila, cicloalquila, O-cicloalquila, S(O)_pR³⁴, NR³⁴R³⁵ e CONR³⁴R³⁵, em que a referida (C₁-C₆)alquila ou o referido (C₁-C₆)alcóxi pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados de halo, heterocicloalquila ou NR³⁴R³⁵;

[00196] R^{27} é selecionado de H, halo e (C₁-C₆)alquila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos halo;

ou R^{26} e R^{27} juntos podem formar um grupo metilenodióxi, quando ligados a átomos de carbono adjacentes do anel arila ou heteroarila;

cada ocorrência de R^{28} é independentemente selecionada de $NR^{29}R^{30}$, halo, CH_2CF_3 , CF_3 , heterocicloalquila, (C₁-C₆)alcóxi, OR^{36} , $COOR^{42}$, $CONR^{31}R^{32}$ e $SO_2NR^{37}R^{38}$;

[00197] R^{29} e R^{30} são independentemente selecionados de H, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₇)cicloalquila, SO_2R^{41} e $C(O)R^{41}$, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com, OH, $NR^{56}R^{57}$ ou heterocicloalquila;

[00198] R^{31} e R^{32} são independentemente selecionados de H, (C₁-C₆)alquila e (C₃-C₇)cicloalquila; ou R^{31} e R^{32} juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 7 membros, opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado de NR^{33} , S e O;

[00199] R^{34} e R^{35} são independentemente selecionados de H, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₇)cicloalquila e $C(O)O(C_1-C_6)$ alquila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída por OH, halo, (C₁-C₆)alcóxi, $NR^{58}R^{59}$ e heterocicloalquila; ou R^{34} e R^{35} juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 7 membros;

[00200] R^{36} é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila e heterocicloalquila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com heterocicloalquila;

[00201] R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} e R^{42} são independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila;

[00202] m é 0 ou 1;

[00203] n é 1 ou 2;

cada ocorrência de p é independentemente selecionada de 0, 1 ou 2;

cicloalquila é um anel carbocíclico não aromático, opcionalmente fundida a um grupo arila, em que o referido anel cicloalquila opcionalmente contém, onde possível, até 2 ligações duplas; e em que, a menos que de outro modo estabelecido, a referida cicloalquila pode ser opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, CN, CF₃, halo e NR⁴³R⁴⁴;

heterocicloalquila é um anel mono- ou bicíclico, não aromático de 3 a 9 membros ligado a C ou ligado a N, opcionalmente fundida a um grupo arila, em que o referido anel heterocicloalquila contém:

1 ou 2 átomos de NR⁴⁵, ou

um átomo de N-, ou

um átomo de N- e um NR⁴⁵, ou

um átomo de N-, um NR⁴⁵ e um átomo de S(O)_p ou O, ou

um átomo de N- e um átomo de S(O)_p ou O, ou

um átomo de S, ou

um átomo de O;

opcionalmente contendo, onde possível, 1 ou 2 ligações duplas; e opcionalmente substituída sobre carbono com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, CN, CF₃, halo, =O, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(O)NR⁴⁶R⁴⁷, substituinte bivalente -OCH₂CH₂O- (em que os átomos de oxigênio terminais são ligados ao mesmo átomo de carbono de anel), substituinte bivalente -CH₂NHCH₂- (em que os átomos de carbono terminais são ligados ao mesmo átomo de carbono de anel), um grupo tetra-hidro-1,1-dióxido-3-tienila, e arila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída por arila, (C₁-C₆)alcóxi ou OH; e em que cada grupo arila pode ser opcional-

mente substituído com (C₁-C₆)alcóxi (que por sua vez pode ser opcionalmente substituída por NR³⁴R³⁵), (C₁-C₆)alquila, OH, CF₃ e halo; arila é um anel aromático contendo 6 ou 10 átomos de carbono; em que, a menos que de outro modo estabelecido, a referida arila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, halo, CN, CF₃ e NR⁴⁸R⁴⁹;

heteroarila é um anel aromático de 5, 6, 9 ou 10 membros, contendo de 1 ou 2 átomos de N e, opcionalmente, um átomo de NR⁵⁰, ou um átomo de NR⁵⁰ e um átomo de S ou O, ou um átomo de S, ou um átomo de O; em que, a menos que de outro modo estabelecido, a referida heteroarila pode ser opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, OH, halo, CN, CF₃ e NR⁵¹R⁵²;

[00204] R⁴⁵ é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila, C(O)(C₁-C₆)alquila, C(O)O(C₁-C₆)alquila e arila, em que a referida (C₁-C₆)alquila é opcionalmente substituída com um grupo selecionado de (C₁-C₃)alcóxi, OH, halo, heterocicloalquila e NR²⁹R³⁰; e em que a referida C(O)O(C₁-C₆)alquila é opcionalmente substituída com um grupo arila;

[00205] R⁵⁰ é selecionado de H, (C₁-C₆)alquila e C(O)O(C₁-C₆)alquila, em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída com um grupo selecionado de (C₁-C₃)alcóxi, OH, halo, (C₃-C₆)cicloalquila e NR⁵³R⁵⁴;

[00206] R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷ R⁵⁸ e R⁵⁹ são cada independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[00207] Para compostos de fórmula (IC), modalidades da invenção incluem aquelas em que cada de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são como definidos aqui acima em modalidades da invenção no que diz respeito a compostos de fórmula (I).

[00208] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) ou (IE) tendo uma figura plC_{50} de p38 alfa de 5,0 ou maior.

[00209] Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) ou (IE) tendo uma figura plC_{50} de p38 alfa de 6,0 ou maior.

[00210] Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) ou (IE) tendo uma figura plC_{50} de p38 alfa de 7,0 ou maior.

[00211] Em todavia uma outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) ou (IE) tendo uma figura plC_{50} de p38 alfa de 8,5 ou maior.

[00212] No contexto das modalidades acima, as figuras plC_{50} de p38 alfa são determinadas de acordo com o ensaio de enzima p38 alfa descrito aqui abaixo.

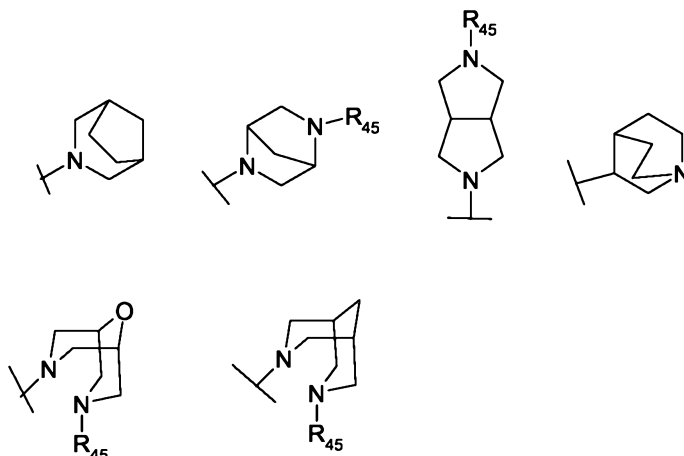
Definições

[00213] A menos que de outro modo estabelecido, halo é selecionado de Cl, F, Br e I;

[00214] Cicloalquila é como definido acima. Exemplos de grupos cicloalquila adequados incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, ciclo-heptila, ciclopenteno, ciclopenta-1,3-dieno, ciclo-hexeno e ciclo-hexa-1,4-dieno (opcionalmente substituído como estabelecido acima). Exemplos de grupos cicloalquila adequados, quando fundidos com arila, incluem indanila e 1,2,3,4-tetra-hidronaftila (opcionalmente substituído como estabelecido acima).

[00215] Heterocicloalquila é como definido acima. Exemplos de grupos heterocicloalquila adequados incluem oxiranila, aziridinila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila, tetra-hidropiranila, piperidinila, N-metilpiperidinila, morfolinila, N-metil morfolinila, tiomorfolinila, tiomorfolinil-1-óxido, tiomorfolinil-1,1-dióxido, piperazinila, N-metilpiperazinila,

azepinil oxazepinila, diazepinila, 1,2,3,4-tetra-hidropiridinila e



(opcionalmente substituídos como estabelecido acima). Exemplos de grupos heterocicloalquila adequados, quando fundidos com arila ou heteroarila, incluem 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolinila, tetra-hidroimidazopirazina, tetra-hidroimidazopiridina e indolinila (opcionalmente substituídos como estabelecido acima).

[00216] Arila é como definido acima. Exemplos de grupos arila adequados incluem fenila e naftila (opcionalmente substituídos como estabelecido acima).

[00217] Heteroarila é como definido acima. Exemplos de grupos heteroarila adequados incluem tienila, furanila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, tetrazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, indolila, benzimidazolila, benzotriazolila, quinolinila e isoquinolinila (opcionalmente substituídos como estabelecido acima).

[00218] A menos que de outro modo estabelecido grupos alquila, alcóxi, alquenila e alquinila contendo o número de requisito de átomos de carbono podem ser ramificados ou não ramificados. Exemplos de grupos alquila adequados incluem metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, sec-butila e t-butila. Exemplos de grupos alcóxi adequados incluem metóxi (-OCH₃), etóxi (-OCH₂CH₃), n-propóxi, i-propóxi, n-butóxi, sec-butóxi e t-butóxi. Exemplos de grupos alquenila adequados incluem

1,1-etilenila, 1,2-etilenila, 1,1-propilenila, 1,2-propilenila, 1,3-propilenila e 2,2-propileno. Exemplos de grupos alquinila adequados incluem prop-1-inila, but-1-inila, but-2-inila, pent-1-inila, pent-2-inila e hex-1-inila.

[00219] O termo 'Ligado a C', tais como em 'heterocicloalquila ligada a C', significa que o grupo heterocicloalquila é ligado por meio de um átomo de carbono de anel.

[00220] O termo 'Ligado a N', tais como em 'heterocicloalquila ligada a N', significa que o grupo heterocicloalquila é ligado por meio de um átomo de nitrogênio de anel.

[00221] "Sal farmacologicamente aceitável" significa um sal fisiologicamente ou toxicologicamente tolerável e inclui, quando apropriado, sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis e sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis. Por exemplo, (i) onde um composto da invenção contém um ou mais grupos ácidos, por exemplo, grupos carboxí, sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis que podem ser formados incluem sais de sódio, potássio, cálcio, magnésio e amônio, ou sais com aminas orgânicas, tais como, dietilamina, *N*-metil-glucamina, dietanolamina ou aminoácidos (por exemplo, lisina) e similares; (ii) onde um composto da invenção contém um grupo básico, tais como um grupo amino, sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis que podem ser formados incluem cloridratos, bromidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartaratos, mesilatos, tosilatos, benzenossulfonatos, maleatos, fumaratos, xinafoatos, *p*-acetamidobenzoatos, succinatos, ascorbatos, oleatos, bissulfatos e similares.

[00222] Em uma modalidade, sais farmacologicamente aceitáveis podem incluir sais de ácidos orgânicos farmacologicamente aceitáveis, especialmente ácidos carboxílicos e sulfônicos, incluindo, porém não limitados a, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossul-

fonato (besilato), benzoato, butirato, canforato, canforsulfonato, cansilato, citrato, p-clorobenzenossulfonato, ciclopentato, 2,5-diclorobesilato, digluconato, edisilato, esilato, fumarato, formiato, gluconato, gluco-heptanoato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, heptanoato, hexanoato, hippurato, 2-hidroxietano sulfonato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, napsilato, nicotinato, orotato, oxalato, pantotenato, pamoato, pamoico, pectinato, 3-fenilpropionato, pivalato, propionato, pivalato, sacarina, salicilato, estearato, succinato, tartarato, trans-cinamato, trifluoroacetato, xinafoato, xilato (ácido p-xileno-2-sulfônico), undecanoato;

e de ácidos inorgânicos tais como bromidrato, cloridrato, iodidrato, sulfato, bissulfato, fosfato, nitrato, hemissulfato, tiocianato, persulfato, ácidos fosfórico e sulfônico.

[00223] Sais que não são farmacêuticamente aceitáveis podem também ser valiosos como intermediários.

[00224] Hemissais de ácidos e bases podem também ser formados, por exemplo, sais de hemissulfato e hemicálcio.

[00225] Para uma revisão de sais adequados, veja "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" por Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, 2002).

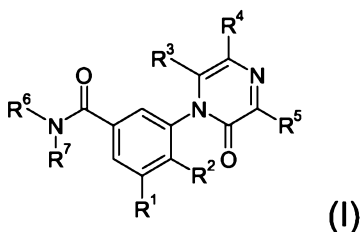
[00226] "Profármaco" refere-se a um composto que é convertível *in vivo* por métodos metabólicos (por exemplo, por hidrólise, redução ou oxidação) em um composto da invenção. Grupos adequados para formar profármacos são descritos em 'The Practice of Medicinal Chemistry, 2ª Ed. pp561-585 (2003) e em F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18, 379. (1987).

[00227] Os compostos da invenção podem existir em ambas as formas não solvatadas e solvatadas. O termo 'solvato' é usado aqui para

descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma quantidade estequiométrica de uma ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitável, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é empregado quando o solvente é água.

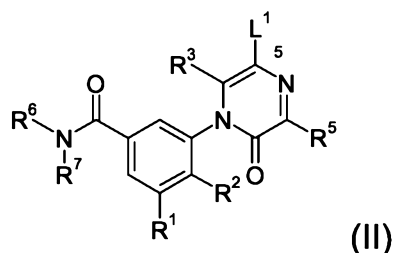
[00228] Onde os compostos da invenção existem em uma ou mais formas geométricas, óticas, enantioméricas, diastereoméricas e tautoméricas, incluindo porém não limitadas às formas *cis*- e *trans*, formas *E*- e *Z*, formas *R*-, *S*- e *meso*, formas ceto-, e enol. A menos que de outro modo estabelecido uma referência a um composto particular inclui todas as tais formas isoméricas, incluindo misturas racêmicas e outras do mesmo. Onde apropriado tais isômeros podem ser separados de suas misturas pela aplicação ou adaptação de métodos conhecidos (por exemplo, técnicas cromatográficas e técnicas de recristalização). Onde apropriado tais isômeros podem ser preparados pela aplicação de adaptação de métodos conhecidos (por exemplo, síntese assimétrica).

[00229] A pessoa versada reconhecerá que os compostos da invenção podem ser preparados, de maneira conhecida, na variedade de maneiras. As rotinas abaixo são meramente ilustrativas de alguns dos métodos que podem ser empregados para a síntese de compostos de fórmula (I).



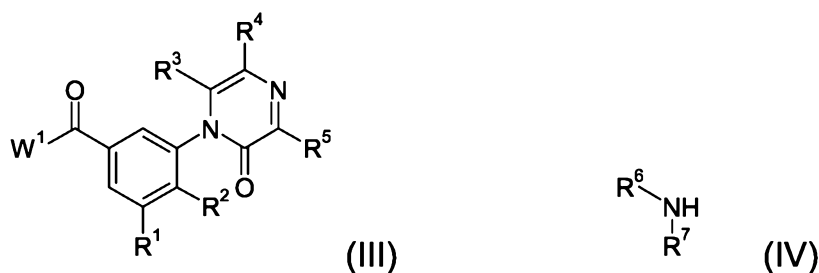
[00230] Consequentemente, a presente invenção fornece um processo para preparar o composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que compreende a funcionalização de composto de fórmula (II) em que R¹, R², R³, R⁵, R⁶ e R⁷ são como definido na reivindicação 1 e L₁ é um grupo de saída, tipicamente halogênio, e opcionalmente realizar um ou mais dos seguintes:

- (i) converter o composto em outro composto de fórmula (I);
- (ii) formar um sal farmaceuticamente aceitável do composto



[00231] A funcionalização da posição C⁵ do anel de 2(1*H*)-pirazinona do composto de fórmula (II) pode envolver a formação de uma ligação de C-H, C-C, C-N, C-S ou C-O. A reação pode ser catalisada por um metal de transição tal como paládio, ou cobre e convenientemente realizada em um solvente orgânico tal como tolueno, *N*-metilpirrolidin-2-ona, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, etila acetato, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano e opcionalmente na presença de uma base apropriada tal como trietilamina, *N,N*-di-isopropiletilamina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, fosfato de potássio, terc-butóxido de sódio e em uma temperatura na faixa, por exemplo, de 0 a 200°C. Nas reações de desalogenação, agentes redutores tais como gás de hidrogênio, formiato de sódio, formiato de amônio, ácido fórmico, 1,3- ou 1,4-ciclo-hexadieno pode ser usado. Tipicamente, onde R⁴ é H, formiato de amônio em etanol na presença de *N,N*-di-isopropiletilamina pode ser usado.

[00232] Alternativamente, composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser preparado reagindo o composto de fórmula (III) em que W¹ representa um grupo de saída (por exemplo, hidroxila, alcóxi, acilóxi ou halogênio) com composto de fórmula (IV).



[00233] Tipicamente, se o composto (III) é em uma forma de éster tal como éster metílico ou etílico, a reação pode ser realizada tratando-se o composto de fórmula (III) com composto de fórmula (IV) na presença de um haleto de organomagnésio, tipicamente cloreto de iso-propilmagnésio ou brometo de ciclopentilmagnésio, ou triálquilalumínio no solvente anidroso adequado tal como éter dietílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, 1,2-dimetoxietano, e em uma temperatura na faixa, por exemplo, de -78°C até a temperatura ambiente (25°C). Alternativamente, reação de (III) e (IV) pode ser realizada sob condições térmicas em um solvente ou diluente orgânico adequado, por exemplo, tolueno, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona em temperatura elevada, por exemplo, na faixa de 40 a 130 °C.

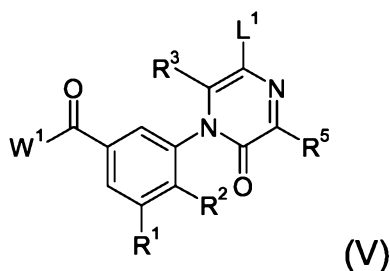
[00234] No caso onde W^1 é OH, o ácido carboxílico pode ser primeiro convertido em um haleto de ácido por tratamento com haleto de oxalila em uma temperatura entre -5 °C e 35 °C em um solvente inerte tal como diclorometano. Tipicamente, o haleto de ácido é então tratado com a amina de fórmula (IV) em um solvente inerte tal como diclorometano na presença de uma base não-nucleofílica tal como *N,N*-di-isopropiletilamina ou trietilamina; ou, quando W^1 é OH, o ácido carboxílico pode ser primeiro convertido em outro derivado reativo adequado de fórmula (III), por exemplo, um anidrido misto, por exemplo, um anidrido formado por uma reação do ácido e um cloroformiato tal como cloroformiato de isobutila; um éster, formado por reação com um álcool na presença de ácido ou base; um éster ativo, por exemplo, um éster formado por uma reação do ácido com um fenol tal como pentafluorofenol, com um éster

tal como trifluoroacetato de pentafluorofenila ou com um álcool tal como *N*-hidroxibenzotriazol;

ou, o ácido de fórmula (III, $W^1 = OH$) pode ser reagido com uma amina de fórmula (IV) na presença de um agente de acoplamento de amida tal como diciclo-hexilcarbodiimida, Pybop (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris-pirrolidino-fosfônio), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, HATU (metanamínio de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)--1,1,3,3-tetrametiluronio-hexafluorofosfato) ou PyBroP (hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio).

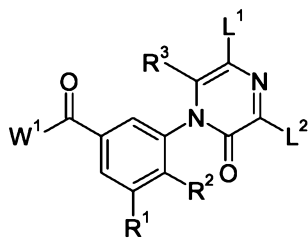
[00235] Se o composto (III) for uma forma ácida, tais compostos poderão ser preparados por hidrólise de éster correspondente sob condições básicas (por exemplo, tratamento com hidróxido de lítio em mistura de metanol-água), hidrogenolíticas (por exemplo, tratamento com hidrogênio em solvente apropriado na presença de paládio sobre carvão vegetal) ou acídicas (por exemplo, tratamento com HBr a 48% ou ácido trifluoroacético).

[00236] Compostos de fórmula (II) podem ser preparados a partir do composto de fórmula (V) em que W^1 representa um grupo de saída (por exemplo, hidroxila, alcóxi, acilóxi ou halogênio), R^1 , R^2 , R^3 e R^5 como definidos na fórmula (I) e L^1 é um grupo de saída, tipicamente halogênio, usando métodos descritos para a preparação do composto de fórmula (I) a partir do composto de fórmula (III).



[00237] Adicionalmente, compostos de fórmula (III) podem ser convenientemente preparados a partir do composto de fórmula (V) em que W^1 representa o grupo alcóxi e R^1 , R^2 , R^3 , R^5 e L^1 são como definidos acima, usando métodos descritos para a preparação do composto de

fórmula (I) a partir do composto de fórmula (II).

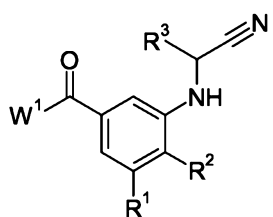


[00238] Compostos de fórmula (V) podem ser convenientemente preparados a partir do composto de fórmula (VI), em que L^1 e L^2 são grupos de saída, tipicamente halogênio, e R^1 , R^2 , R^3 são como definidos acima e W^1 em um grupo alcóxi, por substituição aromática nucleofílica seletiva do grupo de saída L^2 com uma variedade de nucleófilos de fórmula (VII) em que Y representa hidrogênio (por exemplo, em aminas, anilinas, alcoóis, fenóis, tioalcoóis, tiofenóis) ou um metal (por exemplo, em cianetos, reagentes de Grignard). A reação pode ser realizada no solvente orgânico adequado tal como tolueno, *N*-metilpirrolidin-2-ona, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, acetato de etila, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano e opcionalmente na presença de uma base apropriada tal como trietilamina, *N,N*-di-isopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, terc-butóxido de sódio, hidreto de sódio e em uma temperatura na faixa, por exemplo, de -78 a 200°C, mais convenientemente em temperatura ambiente (25°C). No caso onde R^5 é $(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$ em que R^{14} , R^{15} , R^{16} e R^{17} são como definidos em reivindicação 1 e $m = 0$, a reação é tipicamente realizada em tetra-hidrofurano em temperatura ambiente ou elevada na presença de amina terciária tal como *N,N*-di-isopropiletilamina.

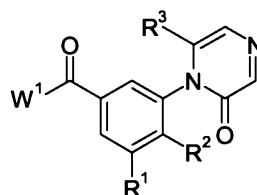
[00239] Além disso, compostos de fórmula (V) onde R^5 é arila, heteroarila, alquenila, alquinila ou CH_2R^{16} , em que, R^{16} é como definido na reivindicação 1, podem ser preparados em reações de acoplamento cruzado catalisadas por metal de transição (por exemplo, reações de aco-

plamento cruzado Suzuki, Negishi, Kumada, Stille, Sonogashira, Hi-yama ou Heck) a partir do composto de fórmula (VI) e fórmula (VII) tais como alcenos, alquinas, ácidos borônicos e ésteres dos mesmos, estananos e silanos. A reação pode ser realizada em um solvente orgânico tal como tolueno, *N*-metilpirrolidin-2-ona, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, acetato de etila, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano na presença de uma base apropriada tal como trietilamina, *N,N*-di-isopropiletilamina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, fosfato de potássio, terc-butóxido de sódio, hidreto de sódio e em uma temperatura na faixa, por exemplo, de 0 a 150°C.

[00240] Em outro método, compostos de fórmula (VI) podem ser preparados a partir do composto de fórmula (IX) em que R^1 , R^2 , R^3 são como definidos acima e W^1 em um grupo alcóxi, por tratamento com reagentes de halogenação adequados, tal como *N*-halossuccinimida na presença de uma base como carbonato de sódio e um solvente adequado tal como, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida.



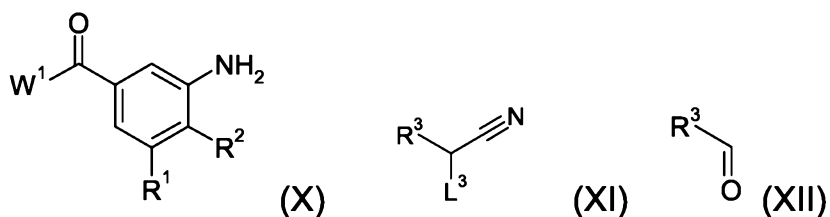
(VIII)



(IX)

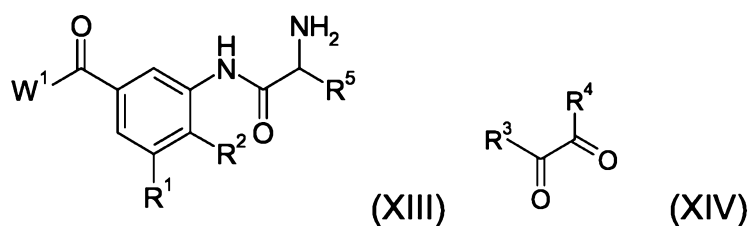
[00241] Compostos de fórmula (VI) podem ser convenientemente preparados por tratamento do composto de fórmula (VIII) ou um sal do mesmo, em que R^1 , R^2 , R^3 são como definidos acima e W^1 é um grupo alcóxi, com os haletos de oxalila correspondentes tais como brometo de oxalila ou cloreto de oxalila no solvente adequado tais como por exemplo, *N,N*-dimetilformamida, clorobenzeno, diclorobenzeno, clorofórmio opcionalmente na presença de sal adequado tal como por exemplo, brometo de tetraetilamônio e em uma temperatura na faixa, por exemplo,

de 20 a 200°C. Tipicamente, a reação é realizada com brometo de oxalila em 1,2-diclorobenzeno a 100°C.



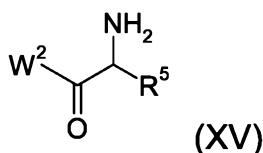
[00242] Compostos de fórmula (VIII), onde R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima e W^1 é um grupo alcóxi podem ser convenientemente preparados por tratamento do composto de fórmula (X) ou um sal do mesmo, com o composto de fórmula (XI) em que L^3 é um grupo de saída, tipicamente halogênio, e é como definido acima. A reação pode ser realizada na presença de uma base não nucleofílica, tais como *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, carbonato de sódio, em um solvente inerte, tais como tolueno, *N*-metilpirrolidin-2-ona, tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetato de etila, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e em uma temperatura na faixa, por exemplo, de 0 a 150°C, preferivelmente em tetra-hidrofurano na presença de *N,N*-diisopropiletilamina ao refluxo.

[00243] Alternativamente, compostos de fórmula (VIII) podem ser preparados na reação do composto de fórmula (X) com o composto de fórmula (XII), em que R^3 é como definido acima, e cianetos tais como, por exemplo, cianeto de sódio, cianeto de potássio ou cianeto de trimetilsilila no solvente adequado tal como por exemplo, acetonitrila, ácido acético, metanol, etanol, água, acetona, tolueno opcionalmente na presença de ácido de Lewis adequado tal como por exemplo, ácido trifluorometanossulfônico, sulfato de magnésio, cloreto de níquel, cloreto de zinco e em uma temperatura na faixa, por exemplo, de 0 a 200°C mais convenientemente em temperatura ambiente (25°C).



[00244] Compostos de fórmula (III) podem também ser convenientemente preparados por tratamento do composto de fórmula (XIII), em que R^1 , R^2 , R^5 são como definidos acima e W^1 é um grupo alcóxi, com o composto de fórmula (XIV), em que R^3 e R^4 são como definidos acima, na presença de base no solvente orgânico adequado tal como por exemplo, metanol.

[00245] Compostos de fórmula (IX), em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima e W^1 é um grupo alcóxi ou alquilamino podem similarmente ser preparados por tratamento do composto de fórmula (XIII) com o composto de fórmula (XIV), onde R^3 é H.

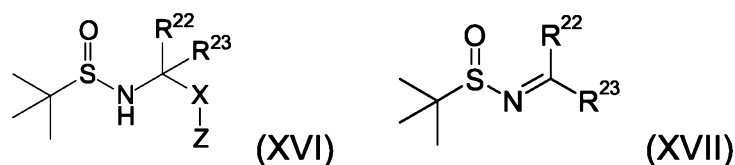


[00246] Compostos de fórmula (XIII) podem ser convenientemente preparados a partir do composto de fórmula (X) e um derivado de aminoácido correspondente (XV), em que R^5 é definido anteriormente e W^2 é o grupo hidroxila ou alcóxi, nas reações de acoplamento de amida padrões usando os métodos descritos para a preparação do composto de fórmula (I) a partir do composto de fórmula (III).

[00247] Compostos homoquirais de fórmula (VII), em que R^5 é $(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$ onde $m = 0$, $R^{17} = H$ e R^{16} é como definido na reivindicação 1, podem convenientemente ser preparados a partir do composto de fórmula (XVI) em que Z, X, R^{22} e R^{23} são como definidos na reivindicação 1 por tratamento com um ácido adequado, tal como por exemplo, ácido hidrossulfônico ou trifluoroacético, no solvente orgânico adequado, tal como por exemplo, metanol, etanol ou 1,4-dioxano e em

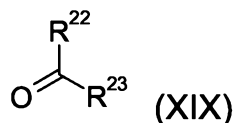
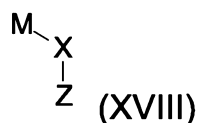
uma temperatura na faixa, por exemplo, de 0 a 100°C, mais convenientemente em temperatura ambiente (25°C). Tipicamente, a reação é realizada com cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano/metanol em temperatura ambiente (25°C).

[00248] Compostos de fórmula (XVI) em que Z, X, R²² e R²³ são como definidos na reivindicação 1, podem convenientemente ser preparados reagindo-se o composto de fórmula (XVII) com um derivado adequado do composto de fórmula (XVIII), em que Z e X são como definidos na reivindicação 1 e M é um metal (por exemplo, magnésio, alumínio, cério, lítio, índio) ou metaloide (por exemplo, boro) no solvente adequado, tal como por exemplo, tolueno, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano ou diclorometano e opcionalmente na presença de catalisador de metal apropriado, tal como por exemplo, bis(acetonitrila)[(1,2,5,6-η)-1,5-ciclo-octadieno]-ródio, tetrafluoroborato e em uma temperatura na faixa, por exemplo, de -78 a 100°C. Tipicamente, a reação é realizada com reagentes de Grignard em diclorometano em uma temperatura na faixa, por exemplo, de -40 a 0°C.

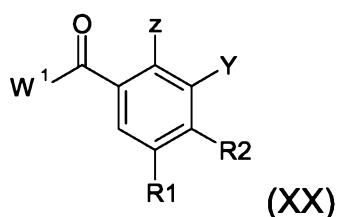
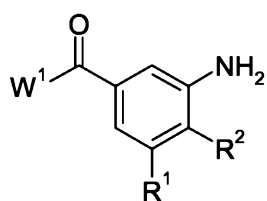


[00249] Composto de fórmula (XVII) em que R²² e R²³ são como definidos na reivindicação 1 podem convenientemente ser preparados reagindo-se o composto de fórmula (XIX) com uma sulfinimina adequada no solvente adequado, tais como por exemplo, tolueno, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, diclorometano na presença de agente de desidratação adequado, tais como por exemplo, etóxido de titânio(IV), sulfato de cobre(II), sulfato de sódio(I) e em uma temperatura na faixa, por exemplo, de 0 a 100°C, mais convenientemente em temperatura ambiente (25°C). Tipicamente, a reação é reali-

zada com (*R*) ou (*S*) 2-metil-2-propanossulfonamida na presença de etóxido de titânio(IV) em tetra-hidrofurano em temperatura ambiente (25°C).



[00250] Compostos de fórmulas (IV), (VII), (X), (XI), (XII), (XIV), (XV), (XIX) são comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura, ou podem ser preparados usando técnicas conhecidas por aqueles versados na técnica.



[00251] Compostos de fórmula (X), onde R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima (em particular $\text{R}^1 = \text{F}$ e $\text{R}^2 = \text{Me}$) e W^1 é um grupo alcóxi podem ser convenientemente preparados por redução do composto de fórmula (XX) onde $\text{Z} = \text{hidrogênio, cloro, bromo ou iodo}$, e $\text{Y} = \text{nitro, nitroso ou amino}$. Agentes de redução típicos incluem, por exemplo, gás hidrogênio, formiato de sódio, formiato de amônio, ácido fórmico, 1,3- ou 1,4-ciclo-hexadieno. Tipicamente a reação pode ser catalisada por um metal de transição tal como paládio e convenientemente realizada em um solvente orgânico tais como, porém não limitados por, tolueno, *N*-metilpirrolidin-2-ona, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, acetato de etila, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano e opcionalmente na presença de uma base apropriada tal como trietilamina, *N,N*-di-isopropiletilamina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cério, fosfato de potássio, hidróxido de sódio e em uma temperatura na faixa, por exemplo, de 0 a 200°C. Preferivelmente quando $\text{R}^1 = \text{F}$ e $\text{R}^2 = \text{Me}$ e $\text{W}^1 = \text{OMe}$, $\text{X} = \text{Cl}$ e $\text{Y} = \text{nitro}$, a

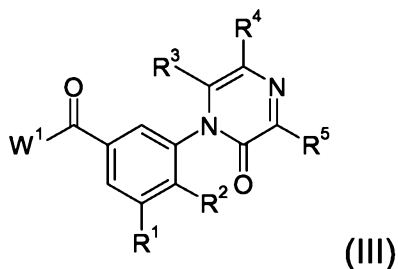
reação é realizada usando Pd / C e gás hidrogênio / *N,N*-di-isopropiletilamina ou formiato de amônio em etanol em temperaturas entre a temperatura ambiente e 80 °C.

[00252] Compostos de fórmula (XX) onde W^1 é alcóxi podem convenientemente ser preparados a partir de (XX) onde W^1 é OH por uma reação de esterificação. Esta pode ser realizada usando um solvente de álcool tal como metanol ou etanol sob por exemplo, catálise de ácido. Tais ácidos podem incluir ácido sulfúrico ou ácido hidrossulfônico ou por meio de adição de clorotrimetilsilano em excesso e podem estar em uma temperatura na faixa, por exemplo, de 0 a 150 °C, preferivelmente em metanol em temperatura ambiente com clorotrimetilsilano em excesso.

[00253] Compostos do tipo (XX) W^1 é OH, $Z = Cl$, $R^1 = F$ $R^2 = Me$ são conhecidos na literatura (tal como DE 3441788), ou podem ser preparados usando técnicas conhecidas por aqueles versados na técnica.

[00254] Esta rotina oferece vantagens significantes sobre as rotinas de literatura alternativa que prosseguem por meio de sais de diazônio de nitroarila potencialmente explosivos (J Chem Soc 1960, 672-6).

[00255] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um processo para preparação do composto de fórmula (I) como definido aqui acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pela reação do composto de fórmula (III):



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos na fórmula (I) e W^1 é um grupo de saída;

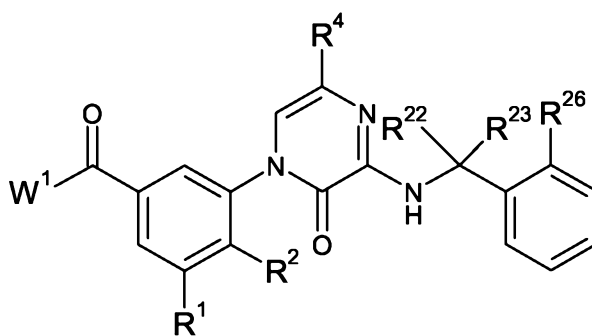
com o composto de fórmula (IV):



em que R^6 e R^7 são como definidos na fórmula (I).

[00256] Será apreciado por aqueles versados na técnica que nos processos da presente invenção certos grupos funcionais tais como grupos hidróxi, carbóxi ou amino nos reagentes de partida ou compostos intermediários podem necessitar ser protegidos por grupos de proteção. Desse modo, a preparação dos compostos de fórmula (I) pode envolver em um certo estágio a proteção com e/ou a remoção de um ou mais grupos de proteção. A proteção e desproteção de grupos funcionais são descritas em 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edição, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) e 'Protecting Groups', P.J. Kocienski, Georg Tieme Verlag (1994). Os compostos de fórmula (I) acima podem ser convertidos em um sal farmaceuticamente aceitável usando métodos convencionais.

[00257] Alguns dos compostos intermediários usados na preparação de compostos de fórmula (I) são por si próprios novos compostos. Consequentemente, em uma modalidade a presente invenção também fornece o composto de fórmula (VA) ou um sal do mesmo



(VA)

em que:

[00258] W^1 é OH ou (C_1-C_4) alcóxi;

[00259] R^1 e R^2 são independentemente selecionados de H, (C_1-C_4) alquila e F;

[00260] R^4 é H ou Br;

[00261] R^{22} e R^{23} cada independentemente representa metila, ou R^{22}

e R²³ juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ambos ligados formam um anel ciclopropila; e

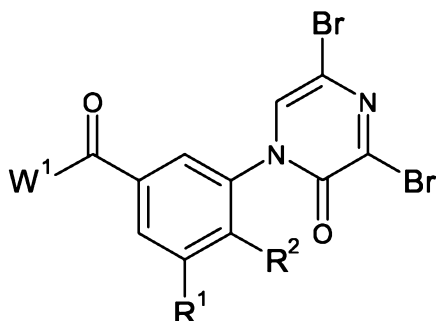
[00262] R²⁶ é selecionado de OH, OCH₂Ph ou OCH₂CH₂Cl.

[00263] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (VA), ou um sal do mesmo, em que W¹ é OH ou OMe; R¹ é H ou F; R² é metila; R⁴ é H ou Br;

[00264] R²² e R²³ cada independentemente representa metila, ou R²² e R²³ juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ambos ligados formam um anel ciclopropila; e

[00265] R²⁶ é OH, OCH₂Ph ou OCH₂CH₂Cl.

[00266] Em outra modalidade a presente invenção também fornece o composto de fórmula (VIA) ou um sal do mesmo



(VIA)

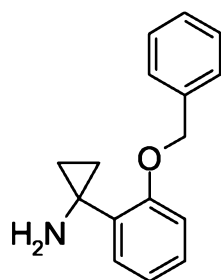
em que:

[00267] W¹ é OH ou (C₁-C₄)alcóxi; e

[00268] R¹ e R² são independentemente selecionados de H, (C₁-C₄)alquila e F.

[00269] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (VIA), ou um sal do mesmo, em que W¹ é OH ou OMe; R¹ é H ou F; e R² é metila.

[00270] Em outra modalidade a presente invenção fornece o composto (XXI), ou um sal do mesmo,



(XXI).

[00271] Os compostos da invenção têm atividade como produtos farmacêuticos, em particular como inibidores de p38 cinase. Doenças e condições que podem ser tratadas com os compostos incluem:

1. *trato respiratório*: doenças obstrutivas das vias aéreas incluindo: asma, incluindo asma brônquica, alérgica, intrínseca, extrínseca, induzida por exercício, induzida por fármaco (incluindo aspirina e induzida por NSAID) e induzida por poeira, tanto intermitente quanto persistente e de todas as severidades, e outras causas de hiper-reatividade da via aérea; doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD); bronquite, incluindo bronquite infecciosa e eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrose cística; sarcoidose; pulmão do fazendeiro e doenças relacionadas; pneumonite de hipersensibilidade; fibrose pulmonar, incluindo alveolite fibrosante criptogênica, pneumonias intersticiais idiopáticas, terapia antineoplásica complicando com fibrose e infecção crônica, incluindo tuberculose e aspergilose e outras infecções fúngicas; complicações de transplante de pulmão; distúrbios vasculíticos e trombóticos da vasculatura pulmonar, e hipertensão pulmonar; atividade antitussígena incluindo tratamento de tosse crônica associada com condições inflamatórias e secretórias das vias aéreas, e tosse iatrogênica; rinite aguda e crônica incluindo rinite medicamentosa, e rinite vasomotora; rinite alérgica perene e sazonal incluindo rinite nervosa (febre do feno); polipose nasal; infecção viral aguda incluindo o resfriado comum, e infecção devido ao vírus sincicial respiratório, influenza, coronavírus (incluindo SARS) e adenovírus;

2. *osso e articulações*: artrítes associadas com ou incluindo

osteoartrite/osteoartrose, tanto primárias quanto secundárias a, por exemplo, displasia do quadril congênita; espondilite cervical e lombar, e dor do pescoço e dorsal inferior; artrite reumatoide e doença de Still; espondiloartropatias seronegativas incluindo espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite reativa e espondartropatia indiferenciada; artrite séptica e outras artropatias relacionadas à infecção e distúrbios ósseos tais como tuberculose, incluindo doença de Pott e síndrome de Poncet; sinovite induzida por cristal aguda e crônica incluindo gota por urato, doença de deposição de pirofosfato de cálcio, e inflamação de tendão, bursal e sinovial relacionada à apatita de cálcio; doença de Behcet; síndrome de Sjogren primária e secundária; esclerose sistêmica e esclerodermia limitada; lúpus eritematoso sistêmico, doença do tecido conjuntivo mista, e doença do tecido conjuntivo indiferenciada; miopatias inflamatórias incluindo dermatomiosite e polimiosite; polimialgia reumática; artrite juvenil incluindo artrítides inflamatórias idiopáticas de qualquer que seja a distribuição de articulação e síndromes associadas, e febre reumática e suas complicações sistêmicas; vasculites incluindo arterite de célula gigante, arterite de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarterite nodosa, poliarterite microscópica, e vasculites associadas com infecção viral, reações de hipersensibilidade, crioglobulinas, e paraproteínas; dor dorsal inferior; febre familiar do Mediterrâneo, síndrome de Muckle-Wells, e febre familiar hibernica, doença de Kikuchi; artralguas induzidas por fármaco, tendinites, e miopatias;

3. *dor e remodelagem de tecido conjuntivo de distúrbios musculoesqueléticos devido a dano [por exemplo, dano de esportes] ou doença:* artrítides (por exemplo, artrite reumatoide, osteoartrite, gota ou artropatia por cristal), outras doença articular (tal como degeneração de disco intervertebral ou degeneração de articulação temporomandibular), doença de remodelagem óssea (tal como osteoporose, doença de Paget ou osteonecrose), policondrite, esclerodermia, distúrbio de tecido

conjuntivo misto, espondiloartropatias ou doença periodontal (tal como periodontite);

4. *pele*: psoríase, dermatite atópica, dermatite de contato ou outras dermatoses eczematosas, e reações de hipersensibilidade do tipo retardada; fito- e fotodermatite; dermatite seborreica, dermatite herpetiforme, líquen plano, líquen escleroso e atrófico, piodermatite gangrenosa, sarcoide da pele, lúpus eritematoso discoide, pênfigo, penfigoide, epidermólise bolhosa, urticária, angioedema, vasculites, eritemas tóxicos, eosinofilias cutâneas, alopecia areata, calvície de padrão masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulite, tanto infecciosa quanto não infecciosa; paniculite; linfomas cutâneos, câncer de pele não melanoma e outras lesões displásicas; distúrbios induzidos por fármaco incluindo erupções por fármaco fixas;

5. *olhos*: blefarite; conjuntivite, incluindo conjuntivite alérgica perene e vernal; irite; uveíte anterior e posterior; coroidite; distúrbios autoimunes, degenerativos ou inflamatórios que afetam a retina; oftalmite incluindo oftalmite simpática; sarcoidose; infecções incluindo virais, fúngicas, e bacterianas;

6. *trato gastrointestinal*: glossite, gengivite, periodontite; esofagite, incluindo refluxo; gastroenterite eosinofílica, mastocitose, doença de Crohn, colite incluindo colite ulcerativa, proctite, prurido anal; doença celíaca, síndrome do intestino irritável, e alergias relacionadas à alimentação que podem ter efeitos remotos do intestino (por exemplo, hemi-crânia, rinite ou eczema);

7. *abdominal*: hepatite, incluindo autoimune, alcoólica e viral; fibrose e cirrose do fígado; colecistite; pancreatite, tanto aguda quanto crônica;

8. *genitourinário*: nefrite incluindo intersticial e glomerulone-

frite; síndrome nefrótica; cistite incluindo cistite aguda e crônica (intersticial) e úlcera de Hunner; uretrite aguda e crônica, prostatite, epididimite, ooforite e salpingite; vulvovaginite; doença de Peyronie; disfunção erétil (tanto masculina quanto feminina);

9. rejeição de *aloenxerto*: aguda e crônica seguindo, por exemplo, transplante de rim, coração, fígado, pulmão, medula óssea, pele ou córnea ou seguindo transfusão de sangue; ou doença de enxerto versus hospedeiro crônica;

10. CNS: doença de Alzheimer e outros distúrbios de demência incluindo CJD e nvCJD; amiloidose; esclerose múltipla e outras síndromes desmielinizantes; aterosclerose cerebral e vasculite; arterite temporal; miastenia grave; dor aguda e crônica (aguda, intermitente ou persistente, quer de origem central quer periférica) incluindo dor visceral, cefaléia, hemicrânia, neuralgia trigeminal, dor facial atípica, dor articular e óssea, dor originando de câncer e invasão de tumor, síndromes de dor neuropática incluindo neuropatias diabéticas, pós-herpéticas, e associadas a HIV; neurosarcoidose; complicações do sistema nervoso central e periférico de processos malignos, infecciosos ou autoimunes;

11. outros distúrbios autoimunes e alérgicos incluindo tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, doença de Addison, diabetes mellito, púrpura trombocitopênica idiopática, fasciíte eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípídeo;

12. outros distúrbios com um componente inflamatório ou imunológico; incluindo síndrome de deficiência imune adquirida (AIDS), hanseníase, síndrome de Sezary, e síndromes paraneoplásicas;

13. *cardiovascular*: aterosclerose, afetando a circulação coronariana e periférica; pericardite; miocardite, cardiomiopatias inflamatórias e autoimunes incluindo sarcoide do miocárdio; danos de reperfusão isquêmicos; endocardite, valvulite, e aortite incluindo infecciosa (por

exemplo, sífilítica); vasculites; distúrbios das veias proximais e periféricas incluindo flebite e trombose, incluindo trombose venosa profunda e complicações de veias varicosas;

14. *oncologia*: tratamento de cânceres comuns incluindo tumores de próstata, mama, pulmão, ovário, pancreático, intestino e cólon, estômago, pele e cérebro e malignidades que afetam a medula óssea (incluindo as leucemias) e sistemas linfoproliferativos, tais como linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin; incluindo a prevenção e tratamento de doença metastática e recorrências de tumor, e síndromes paraneoplásicas; e,

15. *trato gastrointestinal*: doença celíaca, proctite, gastroenterite eosinofílica, mastocitose, doença de Crohn, colite ulcerativa, colite microscópica, colite indeterminada, distúrbio do intestino irritável, síndrome do intestino irritável, diarreia não inflamatória, alergias relacionadas à alimentação que têm efeitos remotos do intestino, por exemplo, hemicrânia, rinite e eczema.

[00272] Consequentemente, a presente invenção também fornece o composto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) ou (IE) como anteriormente definido, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso em terapia.

[00273] Em outro aspecto, a invenção fornece o uso do composto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) ou (IE) como anteriormente definido, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para uso em terapia.

[00274] No contexto do presente relatório descritivo, o termo "terapia" também inclui "profilaxia" a menos que haja indicações específicas ao contrário. Os termos "terapêutico" e "terapeuticamente" devem ser construídos consequentemente.

[00275] Um outro aspecto da invenção fornece o método de tratar um estado de doença no mamífero sofrendo de, ou em risco de, a referida

doença, que compreende administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) ou (IE) como anteriormente definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00276] A presente invenção também fornece o uso do composto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) ou (IE) como anteriormente definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) (tal como COPD irreversível).

[00277] A presente invenção também fornece o composto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) ou (IE) como anteriormente definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para tratamento de COPD.

[00278] A presente invenção também fornece o uso do composto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) ou (IE) como anteriormente definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de asma.

[00279] A presente invenção também fornece o composto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) ou (IE) como anteriormente definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para tratamento de asma.

[00280] A presente invenção também fornece o método de tratar doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) (tal como COPD irreversível), no animal de sangue quente, tal como homem, que compreende administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz do composto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) ou (IE) como anteriormente definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00281] A presente invenção também fornece o método de tratar asma no animal de sangue quente, tal como homem, que compreende administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz do composto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) ou (IE)

como anteriormente definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00282] A fim de usar um composto da invenção para o tratamento terapêutico de um animal de sangue quente, tal como homem, o referido ingrediente é normalmente formulado de acordo com a prática farmacêutica padrão como uma composição farmacêutica.

[00283] Portanto em outro aspecto a presente invenção fornece a composição farmacêutica que compreende um composto da invenção como anteriormente definido e um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Num outro aspecto a presente invenção fornece um processo para a preparação da referida composição, que compreende misturar o ingrediente ativo com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica, por exemplo, compreenderá de 0,05 a 99% em peso (porcentagem por peso), tal como de 0,05 a 80% em peso, por exemplo, de 0,10 a 70% em peso, tal como de 0,10 a 50% em peso, de ingrediente ativo, todas as porcentagens em peso sendo baseadas na composição total.

[00284] As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas de maneira padrão para a condição de doença que é desejada para tratar, por exemplo, por administração tópica (tal como ao pulmão e/ou vias aéreas ou à pele), oral, retal ou parenteral. Para estes propósitos os compostos desta invenção podem ser formulados por métodos conhecidos na técnica na forma de, por exemplo, aerossóis, formulações de pó seco, comprimidos, cápsulas, xaropes, pós, grânulos, soluções ou suspensões aquosas ou oleosas, emulsões (lipídeo), pós dispersíveis, supositórios, unguentos, cremes, gotas e soluções ou suspensões aquosas ou oleosas injetáveis estéreis.

[00285] Uma composição farmacêutica adequada desta invenção é uma adequada para administração oral em forma de dosagem unitária,

por exemplo, um comprimido ou cápsula, que contém entre 0,1 mg e 1 g de ingrediente ativo.

[00286] Em outro aspecto a composição farmacêutica da invenção é uma adequada para injeção intravenosa, subcutânea ou intramuscular. Cada paciente pode receber, por exemplo, uma dose intravenosa, subcutânea ou intramuscular de $0,01 \text{ mgkg}^{-1}$ a 100 mgkg^{-1} do composto, por exemplo, na faixa de $0,1 \text{ mgkg}^{-1}$ a 20 mgkg^{-1} desta invenção, a composição sendo administrada 1 a 4 vezes por dia. A dose intravenosa, subcutânea e intramuscular pode ser administrada por meio de uma injeção em bolus. Alternativamente a dose intravenosa pode ser administrada por infusão contínua durante um período de tempo. Alternativamente cada paciente receberá uma dose oral diária, que é aproximadamente equivalente à dose parenteral diária, a composição sendo administrada 1 a 4 vezes por dia

[00287] Outra composição farmacêutica adequada desta invenção é uma adequada para administração inalada, a inalação sendo um método particularmente útil para administrar os compostos da invenção quando tratando doenças respiratórias tal como doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) ou asma. Quando administrados por inalação os compostos de fórmula (I) podem ser usados eficazmente em doses na faixa μg , por exemplo, 0,1 a 500 μg , 0,1 a 50 μg , 0,1 a 40 μg , 0,1 a 30 μg , 0,1 a 20 μg , 0,1 a 10 μg , 5 a 10 μg , 5 a 50 μg , 5 a 40 μg , 5 a 30 μg , 5 a 20 μg , 5 a 10 μg , 10 a 50 μg , 10 a 40 μg 10 a 30 μg , ou 10 a 20 μg de ingrediente ativo.

[00288] Em uma modalidade da invenção, é fornecida a composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção como anteriormente definido, em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável, que é formulado para administração inalada.

[00289] Quando administrada por inalação, dispositivos inaladores

dosimetrados podem ser usados para administrar o ingrediente ativo, disperso no propelente adequado e com ou sem excipientes adicionais tais como etanol, tensoativos, lubrificantes ou agentes estabilizantes. Propelentes adequados incluem propelentes de hidrocarboneto, cloro-fluorocarbono e hidrofluoroalcano (por exemplo, heptafluoroalcano), ou misturas de quaisquer tais propelentes. Propelentes preferidos são P134a e P227, cada dos quais pode ser usado sozinho ou em combinação com outros propelentes e/ou tensoativo e/ou outros excipientes. Suspensões ou, preferivelmente, soluções aquosas nebulizadas podem também ser empregadas, com ou sem um ajuste de pH e/ou tonicidade adequado, como formulações de dose unitária ou múltiplas doses.

[00290] Inaladores de pó seco podem ser usados para administrar o ingrediente ativo, sozinho ou em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, no último caso como um pó finamente dividido ou como uma mistura ordenada. O inalador de pó seco pode ser de dose única ou múltiplas doses e pode utilizar um pó seco ou uma cápsula contendo pó.

[00291] Inalador dosimetrado, nebulizador e dispositivos inaladores de pó seco são bem-conhecidos e uma variedade de tais dispositivos é disponível.

[00292] A invenção também refere-se a terapias de combinação em que um composto da invenção ou composição farmacêutica ou formulação compreendendo um composto da invenção, é administrado concomitantemente ou sequencialmente ou como uma preparação combinada com outros agentes ou agente terapêutico, para o tratamento de uma ou mais das condições listadas.

[00293] Em particular, para o tratamento das doenças inflamatórias tais como (porém não restritas a) artrite reumatoide, osteoartrite, asma, rinite alérgica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), psoríase, e doença do intestino inflamatória, os compostos da invenção podem ser

combinados com os agentes listados abaixo.

[00294] Agentes anti-inflamatórios não esteroidais (a seguir NSAIDs) incluindo inibidores de ciclo-oxigenase COX-1 / COX-2 não seletivos quer aplicados topicamente quer sistemicamente (tal como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiônicos tais como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tais como ácido mefenâmico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tais como fenilbutazona, salicilatos tais como aspirina); inibidores de COX-2 seletivos (tais como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib e etoricoxib); doadores de óxido nítrico de inibição de ciclo-oxigenase (CINODs); glicocorticosteroides (quer administrados por vias tópicas, orais, intramusculares, intravenosas, quer intra-articulares); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranoquina ou outras preparações ouro parenterais ou orais; analgésicos; diacereína; terapias intra-articulares tais como derivados de ácido hialurônico; e suplementos nutricionais tais como glicosamina.

[00295] A presente invenção ainda também refere-se à combinação de um composto da invenção juntamente com uma citocina ou agonista ou antagonista de função de citocina, (incluindo agentes que agem nas trilhas de sinalização de citocina tais como moduladores do sistema SOCS) incluindo alfa-, beta-, e gama-interferons; fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-1); interleucinas (IL) incluindo IL1 a 17, e antagonistas ou inibidores de interleucina tais como *anakinra*; inibidores de fator de necrose de tumor alfa (TNF- α) tais como anticorpos monoclonais anti-TNF (por exemplo, infliximab; adalimumab, e CDP-870) e antagonistas de receptor de TNF incluindo moléculas de imunoglobulina (tal como etanercept) e agentes de baixo peso molecular tal como pentoxifilina.

[00296] Além disso, a invenção refere-se à combinação de um composto da invenção com um anticorpo monoclonal alvejando linfócitos B

(tais como CD20 (rituximab), MRA-aII6R e linfócitos T, CTLA4-Ig, Hu-Max II-15).

[00297] A presente invenção ainda também refere-se à combinação de um composto da invenção com um modulador de função de receptor de quimiocina tal como um antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 e CCR11 (para a família C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 e CXCR5 (para a família C-X-C) e CX₃CR1 para a família C-X₃-C.

[00298] A presente invenção também se refere à combinação de um composto da invenção com um inibidor de matriz metaloprotease (MMPs), isto é, as estromelisinases, as collagenases, e as gelatinases, bem como agreganase; especialmente collagenase-1 (MMP-1), collagenase-2 (MMP-8), collagenase-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), e estromelisina-3 (MMP-11) e MMP-9 e MMP-12, incluindo agentes tais como doxiciclina.

[00299] A presente invenção todavia também se refere à combinação de um composto da invenção e um inibidor de biossíntese de leucotrieno, inibidor de 5-lipoxigenase (5-LO) ou antagonista de proteína ativadora de 5-lipoxigenase (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; a N-(5-substituído)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenol-hidrazonas; um metoxitetra-hidropirano tal como Zeneca ZD-2138; o composto SB-210661; um composto de 2-cianonaftaleno substituído por piridinila tal como L-739.010; um composto de 2-cianoquinolina tal como L-746.530; ou um composto de indol ou quinolina tal como MK-591, MK-886, e BAY x 1005.

[00300] A presente invenção também se refere à combinação de um composto da invenção e um antagonista de receptor para leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, e LTE₄ selecionados do grupo que consiste nos fenotiazin-3-1s tais como L-651,392; compostos de amidino tais como

CGS-25019c; benzoxalaminas tais como ontazolast; benzenocarboximidamidas tais como BIII 284/260; e compostos tais como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), e BAY x 7195.

[00301] A presente invenção todavia também se refere à combinação de um composto da invenção e um inibidor de fosfodiesterase (PDE) tal como uma metilxantanina incluindo teofilina e aminofilina; um inibidor da isoenzima de PDE seletiva incluindo um inibidor de PDE4, um inibidor da isoforma PDE4D, ou um inibidor de PDE5.

[00302] A presente invenção também se refere à combinação de um composto da invenção e um antagonista de receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, feniramina sulfônica, prometazina, ciclizina, ou mizolastina; aplicados oralmente, topicamente ou parenteralmente.

[00303] A presente invenção todavia também se refere à combinação de um composto da invenção e um inibidor de bomba de próton (tal como omeprazol) ou um antagonista de receptor de histamina tipo 2 gastroprotetor.

[00304] A presente invenção também se refere à combinação de um composto da invenção e um antagonista do receptor de histamina tipo 4.

[00305] A presente invenção todavia também se refere à combinação de um composto da invenção e um agente simpatomimético vasoconstritor agonista do adrenoceptor alfa-1/alfa-2, tais como propil-hexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, cloridrato de nafazolina, cloridrato de oximetazolina, cloridrato de tetra-hidrozoлина, cloridrato de xilometazolina, cloridrato de tramazolina ou cloridrato de etilnorepinefrina.

[00306] A presente invenção também se refere à combinação de um

composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um agente anticolinérgico incluindo um antagonista de receptor muscarínico (M1, M2, e M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrato, brometo de ipratrópio, brometo de tiotrópio, brometo de oxitrópio, pirenzepina ou telenzepina.

[00307] A presente invenção todavia também se refere à combinação de um composto da invenção e um agonista de beta-adrenoceptor (incluindo beta receptor subtipos 1-4) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol, ou indacaterol ou um enantiômero quiral do mesmo.

[00308] A presente invenção também se refere à combinação de um composto da invenção e uma cromona, tal como cromoglicato de sódio ou sódio de nedocromila.

[00309] A presente invenção todavia também se refere à combinação de um composto da invenção com um glicocorticoide, tal como flunisolida, acetonida de triancinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona.

[00310] A presente invenção também se refere à combinação de um composto da invenção com um agente que modula um receptor de hormônio nuclear tal como PPARs.

[00311] A presente invenção todavia também se refere à combinação de um composto da invenção juntamente com uma preparação de imunoglobulina (Ig) ou Ig ou uma função Ig moduladora de antagonista ou anticorpo tal como anti-IgE (por exemplo, omalizumab).

[00312] A presente invenção também se refere à combinação de um composto da invenção e outro agente anti-inflamatório sistêmico ou topicamente aplicado, tal como talidomida ou um derivado do mesmo, um retinoide, ditranol ou calcipotriol.

[00313] A presente invenção todavia também se refere à combinação

de um composto da invenção e combinações de aminossalicilatos e sulfapiridina tal como sulfassalazina, messalazina, balsalazida, e olsalazina; e agentes imunomoduladores tais como as tiopurinas, e corticosteroides tais como budesonídeo.

[00314] A presente invenção também se refere à combinação de um composto da invenção junto com um agente antibacteriano tal como um derivado de penicilina, uma tetraciclina, um macrolídeo, uma beta-lactama, uma fluoroquinolona, metronidazol, um aminoglicosídeo inalado; um agente antiviral incluindo aciclovir, fanciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir e oseltamavir; um inibidor de protease tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, e saquinavir; a inibidor de transcriptase reversa de nucleosídeo tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina ou zidovudina; ou um inibidor de transcriptase reversa de não nucleosídeo tal como nevirapina ou efavirenz.

[00315] A presente invenção todavia também se refere à combinação de um composto da invenção e um agente cardiovascular tal como um bloqueador de canal de cálcio, um bloqueador de beta-adrenoceptor, um inibidor de enzima conversora de angiotensina (ACE), um antagonista de receptor de angiotensina-2; um agente redutor de lipídeo tal como uma estatina ou um fibrato; um modulador de morfologia de célula sanguínea tal como pentoxifilina; trombolítico, ou um anticoagulante tal como um inibidor de agregação de plaqueta.

[00316] A presente invenção também se refere à combinação de um composto da invenção e um agente de CNS tal como um antidepressante (tal como sertralina), um fármaco anti-Parkinsoniano (tal como deprenila, L-dopa, ropinirol, pramipexol, um inibidor MAOB tais como selegina e rasagilina, um inibidor de comP tal como tasmar, um inibidor de A-2, um inibidor de recaptção de dopamina, um antagonista de NMDA, um agonista de nicotina, um agonista de dopamina ou um inibidor de

sintase de óxido nítrico neuronal), ou um fármaco anti-Alzheimer tal como donepezila, rivastigmina, tacrina, um inibidor de COX-2, propentofilina ou metrifonato.

[00317] A presente invenção todavia também se refere à combinação de um composto da invenção e um agente para o tratamento de dor aguda ou crônica, tal como um analgésico de ação central ou periférica (por exemplo, um opioide ou derivado do mesmo), carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio, amitriptilina ou outro(s) agente(s) antidepressante, paracetamol, ou um agente anti-inflamatório não esteroidal.

[00318] A presente invenção também se refere à combinação de um composto da invenção juntamente com um agente anestésico local parenteralmente ou topicamente aplicado (incluindo inalado) tal como lignocaína ou um derivado do mesmo.

[00319] Um composto da presente invenção pode também ser usado em combinação com um agente antiosteoporose incluindo um agente hormonal tal como raloxifeno, ou um bifosfonato tal como alendronato.

[00320] A presente invenção todavia também se refere à combinação de um composto da invenção juntamente com um: (i) inibidor de triptase; (ii) antagonista de fator de ativação de plaqueta (PAF); (iii) inibidor de enzima conversora de interleucina (ICE); (iv) inibidor de IMPDH; (v) inibidores de molécula de adesão incluindo antagonista de VLA-4; (vi) catépsina; (vii) inibidor de cinase tal como um inibidor de tirosina cinase (tal como Btk, Itk, Jak3 ou MAP, por exemplo, mesilato de Imatinib ou Gefitinib), uma serina / treonina cinase (tal como um inibidor de uma MAP cinase tal como p38, JNK, proteína cinase A, B ou C, ou IKK), ou uma cinase envolvida em regulação de ciclo celular (tal como uma cinase dependente de ciclina); (viii) inibidor de desidrogenase de glicose-6 fosfato; (ix) antagonista de receptor de quinina-B1. - ou B2; (x) agente antigota, por exemplo, colquicina; (xi) inibidor de xantina oxidase, por exemplo, alopurinol; (xii) agente uricossúrico, por exemplo, probenecid,

sulfinpirazona ou benzbromarona; (xiii) secretagogo de hormônio de crescimento; (xiv) fator de crescimento transformante (TGF β); (xv) fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF); (xvi) fator de crescimento de fibroblasto por exemplo, fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) fator de estimulação de colônia de macrófago de granulócito (GM-CSF); (xviii) creme de capsaicina; (xix) antagonista de receptor de taquicinina NK1 ou NK3 tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) ou D-4418; (xx) inibidor de elastase tal como UT-77 ou ZD-0892; (xxi) inibidor de enzima conversora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inibidor de sintase de óxido nítrico induzida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga de receptor quimioatraente expressa em células TH2, (tal como um antagonista de CRTH2); (xxiv) inibidor de P38; (xxv) agente modulador da função de receptores semelhantes a dobre de sino (TLR), (xxvi) agente modulador da atividade de receptores purinérgicos tal como P2X7; ou (xxvii) inibidor de ativação de fator de transcrição tal como NF κ B, API, ou STATS.

[00321] Um composto da invenção pode também ser usado em combinação com um agente terapêutico existente para o tratamento de câncer, por exemplo, agentes adequados incluem:

(i) um fármaco antiproliferativo/antineoplásico ou uma combinação do mesmo, como usado em oncologia médica, tais como um agente de alquilação (por exemplo, cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda de nitrogênio, melfalan, ambucila sulfônica, busulfan ou uma nitrosoureia); um antimetabólito (por exemplo, um antifolato tal como uma 5-fluorouracila ou tegafur semelhante à fluoropirimidina, raltitrexed, metotrexato, arabinosida de citocina, hidroxiureia, gencitabina ou paclitaxel); um antibiótico antitumor (por exemplo, uma antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina ou mitramicina); um

agente antimitótico (por exemplo, um alcaloide vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina ou vinorelbina, ou um taxoide tal como taxol ou taxotere); ou um inibidor de topoisomerase (por exemplo, uma epipodofilotoxina tal como etoposídeo, teniposídeo, ansacrina, topotecano ou uma camptotecina);

(ii) um agente citostático tal como um antioestrogênio (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno ou idoxifeno), um sub-regulador de receptor de estrogênio (por exemplo, fulvestrant), um antiandrogênio (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida ou acetato de ciproterona), um antagonista de LHRH ou agonista de LHRH (por exemplo, goserelina, leuprorelina ou buserelina), um progestogênio (por exemplo, acetato de megestrol), um inibidor de aromatase (por exemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol ou exemestano) ou um inibidor de 5 α -redutase tal como finasterida;

(iii) um agente que inibe a invasão de célula de câncer (por exemplo, um inibidor de metaloproteinase semelhante a marimastat ou um inibidor de função de receptor de ativador de plasminogênio de urocinase);

(iv) um inibidor de função de fator de crescimento, por exemplo: um anticorpo de fator de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbb2 trastuzumab, ou o anticorpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), um inibidor de farnesil transferase, um inibidor de tirosina cinase ou um inibidor de serina/treonina cinase, um inibidor da família de fator de crescimento epidérmico (por exemplo, um inibidor de tirosina cinase da família EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) ou 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), um inibidor da família de fator de crescimento derivado de

plaqueta, ou um inibidor da família de fator de crescimento de hepatócito;

(v) um agente antiangiogênico tal como aquele que inibe os efeitos de fator de crescimento endotelial vascular (por exemplo, o anticorpo de fator de crescimento de célula endotelial antivascular bevacizumab, um composto descrito em WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 ou WO 98/13354), ou um composto que trabalha por outro mecanismo (por exemplo, linomida, um inibidor de função de integrina $\alpha v \beta 3$ ou uma angiostatina);

(vi) um agente de dano vascular tal como combretastatina A4, ou um composto descrito em WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 ou WO 02/08213;

(vii) um agente usado em terapia antissenso, por exemplo, aquela direcionada a um dos alvos listados acima, tal como ISIS 2503, uma antissenso anti-ras;

(viii) um agente usado no método de terapia de gene, por exemplo, métodos para substituir genes aberrantes tal como p53 aberrante ou BRCA1 ou BRCA2 aberrantes, métodos GDEPT (terapia de profármaco de enzima direcionada ao gene) tais como aqueles usando citocina desaminase, timidina cinase ou uma enzima nitrorredutase bacteriana e métodos para aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia ou radioterapia, tal como terapia de gene de resistência a múltiplos fármacos; ou

(ix) um agente usado em um método imunoterapêutico, por exemplo, métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar a imunogenicidade de células de tumor do paciente, tais como transfecção com citocinas tais como interleucina 2, interleucina 4 ou fator de estimulação de colônia de granulócito-macrófago, métodos para diminuir a anergia da célula T, métodos usando células imunes transfectadas tais como células dendríticas transfectadas por citocina, métodos usando linhagens de célula

de tumor transfectadas por citocina e métodos usando anticorpos anti-idiotípicos.

[00322] Em uma outra modalidade a presente invenção fornece produto farmacêutico compreendendo, em combinação, um primeiro ingrediente ativo que é o composto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) ou (IE) como anteriormente descrito, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um outro ingrediente ativo selecionado de :-

- um inibidor de fosfodiesterase
- um agonista de β 2-adrenoceptor
- um modulador de função de receptor de quimiocina
- um inibidor de protease
- um agonista de receptor de glicocorticoide esteroide
- um agente anticolinérgico, e
- um agonista de receptor glicocorticoide não esteroide.

[00323] O produto farmacêutico de acordo com esta modalidade pode, por exemplo, ser composição farmacêutica compreendendo o primeiro e outros ingredientes ativos em mistura. Alternativamente, o produto farmacêutico pode, por exemplo, compreender o primeiro e outros ingredientes ativos em preparações farmacêuticas separadas adequadas para administração simultânea, sequencial ou separada a um paciente em necessidade do mesmo.

[00324] O produto farmacêutico desta modalidade é de uso particular no tratamento de doenças respiratórias tais como asma, COPD ou rinite.

[00325] Exemplos de um inibidor de fosfodiesterase que pode ser usado no produto farmacêutico de acordo com esta modalidade incluem um inibidor de PDE4 tal como um inibidor da isoforma PDE4D, um inibidor de PDE3 e um inibidor de PDE5. Exemplos incluem os compostos

(Z)-3-(3,5-dicloro-4-piridil)-2-[4-(2-indanilóxi-5-metóxi-2-piridil)]propenonitrila,

N-[9-amino-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetra-hidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridina-3-carboxamida (CI-1044),
 3-(benzilóxi)-1-(4-fluorobenzil)-N-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
 (1S-exo)-5-[3-(biciclo[2,2,1]hept-2-ilóxi)-4-metoxifenil]tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (Atizoram),
 N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidróxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (AWD-12-281),
 β -[3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]-1,3-di-hidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida (CDC-801),
 N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetra-hidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida (CI-1018),
 Ácido cis-[4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)ciclo-hexano-1-carboxílico (Cilomilast),
 8-amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina (Cipanfilina),
 N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-8-metóxi-5-quinolinacarboxamida (D-4418),
 5-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzilideno)-2-iminotiazolidin-4-ona (Darbufelona),
 2-metil-1-[2-(1-metiletil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-1-propa-nona (Ibudilast),
 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzofuran-6-il metanos-sulfonato (Lirimilast),
 (-)-(R)-5-(4-metóxi-3-propoxifenil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Mesopram),
 (-)-cis-9-etóxi-8-metóxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-6-(4-di-isopropilaminocarbonilfenil)-benzo[c][1,6]naftiridina (Pumafentrina),
 3-(ciclopropilmetóxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridil)-4-(difluorometóxi)benzamida (Roflumilast),

o N-óxido de Roflumilast,
 ácido 5,6-dietoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Tibenelast),
 2,3,6,7-tetra-hidro-2-(mesitilimino)-9,10-dimetóxi-3-metil-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (trequinsina) e
 3-[[3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]-metil]-N-etil-8-(1-metiletil)-3H-purine-6-amina (V-11294A).

[00326] Exemplos de um agonista de β_2 -adrenoceptor que pode ser usado no produto farmacêutico de acordo com esta modalidade incluem metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol (por exemplo, como sulfato), formoterol (por exemplo, como fumarato), salmeterol (por exemplo, como xinafoato), terbutalina, orciprenalina, bitolterol (por exemplo, como mesilato), pirbuterol ou indacaterol. O agonista de β_2 -adrenoceptor desta modalidade pode ser um agonista β_2 de longa ação, por exemplo, salmeterol (por exemplo, como xinafoato), formoterol (por exemplo, como fumarato), bambuterol (por exemplo, como cloridrato), carmoterol (TA 2005, quimicamente identificado como 2(1H)-Quinolona, 8-hidróxi-5-[1-hidróxi-2-[[2-(4-metóxi-fenil)-1-metiletil]-amino]etil]-monocloridrato, [R-(R*,R*)] também identificado por Chemical Abstract Service Registry Number 137888-11-0 e descrito na Patente U.S. nº 4.579.854), indacaterol (CAS nº 312753-06-3; QAB-149), derivados de formanilida, por exemplo, 3-(4-[[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil)amino)hexil]óxi]-butil)-benzenossulfonamida como descrito em WO 2002/76933, derivados de benzenossulfonamida, por exemplo, 3-(4-[[6-((2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidróxi-metil)fenil]etil)amino)-hexil]óxi]butil)benzenossulfonamida como descrito em WO 2002/88167, agonistas de receptor de anilina de arila como descrito em WO 2003/042164 e WO 2005/025555, derivados de indol como descrito em WO 2004/032921, em US 2005/222144, compostos GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444 e GSK 678007.

[00327] Exemplos de um modulador de função de receptor de quimiocina que pode ser usado no produto farmacêutico de acordo com esta modalidade incluem um antagonista de receptor CCR1.

[00328] Exemplos de um inibidor de protease que pode ser usado no produto farmacêutico de acordo com esta modalidade incluem um inibidor de neutrófilo elastase ou um inibidor de MMP12.

[00329] Exemplos de um agonista de receptor de glicocorticoide esteroideal que pode ser usado no produto farmacêutico de acordo com esta modalidade incluem budesonida, fluticasona (por exemplo, como éster de propionato), mometasona (por exemplo, como éster de furoato), beclometasona (por exemplo, como 17-propionato ou ésteres de 17,21-dipropionato), ciclesonida, loteprednol (como por exemplo, etabonato), etiprednol (como por exemplo, dicloacetato), triancinolona (por exemplo, como acetonida), flunisolida, zoticaona, flumoxonida, rofleponida, butixocort (por exemplo, como éster de propionato), prednisolona, prednisona, tipredano, ésteres esteroides por exemplo, éster de S-fluorometila de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, éster de S-(2-oxotetra-hidro-furan-3S-il) de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico e éster de S-fluorometila de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)óxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, ésteres esteroides de acordo com DE 4129535, esteroides de acordo com WO 2002/00679, WO 2005/041980, ou esteroides GSK 870086, GSK 685698 e GSK 799943.

[00330] Exemplos de um agente anticolinérgico que pode ser usado no produto farmacêutico de acordo com esta modalidade incluem por exemplo, um antagonista de receptor muscarínico (por exemplo, um antagonista de M1, M2 ou M3, tal como um antagonista de M3) por exemplo, ipratrópio (por exemplo, como brometo), tiotrópio (por exemplo,

como brometo), oxitrópio (por exemplo, como brometo), tolterodina, pirenzepina, telenzepina, brometo de glicopirrônio (tal como brometo de R,R-glicopirrônio ou uma mistura de brometo de R,S- e S,R-glicopirrônio); mepensolato (por exemplo, como brometo), um derivado de quinuclidina tal como brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azônia-biciclo[2,2,2]octano como descrito em US 2003/0055080, derivados de quinuclidina como descrito em WO 2003/087096 e WO 2005/115467 e DE 10050995; ou GSK 656398 ou GSK 961081.

[00331] Exemplos de um modulador de um agonista de receptor glucocorticoide não esteroide que podem ser usados no produto farmacêutico de acordo com esta modalidade incluem aqueles descritos no WO2006/046916.

Métodos Experimentais

[00332] As seguintes abreviações foram usadas:

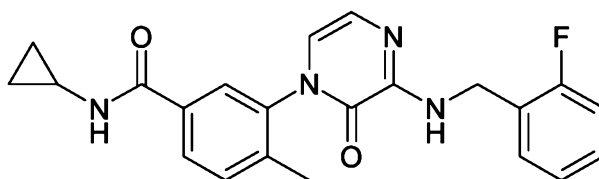
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
THF	tetra-hidrofurano
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DCM	diclorometano.

[00333] Nos exemplos os espectros de RMN foram medidos em um espectrômetro Varian Unity Inova em uma frequência de próton de 300 ou 400 MHz. As reações que foram aquecidas por irradiação de micro-ondas foram realizadas usando um CEM Discover Microwave. Exemplos tendo centro quiral podem aparecer em RMN como uma mistura de rotâmeros. Os espectros foram medidos em um espectrômetro Agilent 1100 MSD G1946D ou um espectrômetro Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A. Separações de HPLC preparativa foram realizadas usando uma coluna Waters Symmetry® ou Xterra® ou Fenomenex Gemini® usando 0,1% de ácido trifluoroacético aquoso : acetonitrila, 0,1%

de amônia aquosa : acetonitrila ou 0,1% de acetato de amônio: acetonitrila como o eluente. Resina de SCX e NH₂ foram obtidas de Varian Incorporated. Os nomes de composto foram gerados usando o pacote de software de denominação comercialmente disponível Índice ACDLABS 8,0.

Exemplo 1

***N*-Ciclopropil-3-[3-(2-fluoro-benzilamino)-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il]-4-metil-benzamida**



a) éster metílico de ácido 3-[(cianometil)amino]-4-metil-benzoico

[00334] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-amino-4-metil-benzoico, (10,0 g) em tetra-hidrofurano seco foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (12,6 mL) seguida pela adição de bromoacetonitrila (5,1 mL). A reação foi aquecida ao refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio com agitação durante 12 horas. Água foi adicionada e a mistura extraída com acetato de etila. Os orgânicos reunidos foram lavados com salmoura, secados (MgSO₄), filtrados e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (12,4 g).

MS: APCI(+ve) 178 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300MHz) 7,31 (1H, dd), 7,23 - 7,17 (2H, m), 5,91 (1H, t), 4,33 (2H, d), 3,83 (3H, s), 2,17 (3H, s).

b) éster metílico de ácido 3-(3,5-Dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico

[00335] Ao éster metílico de ácido 3-[(cianometil)amino]-4-metil-benzoico (Exemplo 1a, 5,0 g) foram adicionados 1,2-diclorobenzeno (50 mL) e brometo de oxalila (11,5 mL). A reação foi aquecida a 100°C durante quatro horas antes de os voláteis serem removidos sob pressão

reduzida e o resíduo azeotropado duas vezes com tolueno. Purificação (Cromatografia de SiO₂ eluindo com diclorometano) produziu o composto do subtítulo como um sólido (7,2 g).

MS: APCI(+ve) 401/ 403/ 405 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,08 (1H, dd), 7,87 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,29 (1H, s), 3,92 (3H, s), 2,25 (3H, s).

c) *N*-Ciclopropil-3-[3-(2-fluoro-benzilamino)-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il]-4-metil-benzamida

[00336] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,1g) em tetra-hidrofurano (1 mL) dentro de um frascote de micro-ondas foram adicionadas trietilamina (38 µL) e 2-fluoro-benzenometanamina (31 µL). A reação foi agitada durante a noite antes da adição de ciclopropilamina (0,13 mL) e brometo de ciclopentilmagnésio (2M em éter dietílico, 750 µL) em gotas. Após agitar durante 30 minutos, etanol (2 mL) foi adicionado seguido pela adição de formiato de amônio (0,3 g) e 10% de paládio sobre carbono (30 mg). A mistura reacional foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 60 minutos a 100°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e lavada com etanol. O filtrado foi concentrado em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (58 mg).

MS: APCI(+ve) 393 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,44 (1H, d), 7,90 - 7,85 (2H, m), 7,76 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,35 - 7,26 (2H, m), 7,20 - 7,13 (2H, m), 6,82 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,64 (1H, dd), 4,54 (1H, dd), 2,89 - 2,81 (1H, m), 2,12 (3H, s), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m).

[00337] Os seguintes exemplos 2 – 49 (tabela 1) foram preparados e purificados de uma maneira similar ao Exemplo 1c.

Exemplo 2

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 3

N-Ciclopropil-3-[3-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 4

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 5

N-Ciclopropil-3-[3-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 6

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[3-(4-morfolinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 7

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(metilamino)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida,

Exemplo 8

N-Ciclopropil-3-[3-[(3-metoxipropil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 9

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[2-(2-piridinil)etil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 10

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(2-feniletíl)amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 11

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(fenilmetil)amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 12

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(fenilamino)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 13

N-Ciclopropil-3-[3-[[3-metoxifenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 14

4-Metil-3-[3-[[[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-(1-metilpropil)-benzamida

Exemplo 15

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(1*R*)-1-feniletil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 16

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(1*R*)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 17

N-Ciclopropil-3-[3-[(1*R*)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 18

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[(1-metil-1-feniletil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 19

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[metil(fenilmetil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 20

N-Ciclopropil-3-[3-[[4-metoxifenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 21

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(1*S*)-1-feniletil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 22

N-Ciclopropil-3-[3-[[3-fluorofenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 23

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(2-piridinilmetil)amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 24

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(3-piridinilmetil)amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 25

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[4-(metilsulfonil)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 26

N-Ciclopropil-3-[3-[[2-metoxifenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 27

3-[3-[(1*H*-Benzimidazol-2-ilmetil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida

Exemplo 28

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(3-quinolinilmetil)amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 29

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1,2,3,4-tetra-hidro-3-quinolinil]metil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 30

N-Ciclopropil-3-[3-(3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 31

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(2-tienilmetil)amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 32

3-[3-[(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida

Exemplo 33

N-Ciclopropil-3-[3-[[4-fluorofenil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 34

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)etil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 35

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-4-fenil-4-piperidinil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 36

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(3-fenilpropil)amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 37

N-Ciclopropil-3-[3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 38

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1(1*R*)-1-fenilpropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 39

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[2-metilfenil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 40

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 41

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[2-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 42

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[4-metilfenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 43

3-[3-[(Ciclo-hexilmetil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida

Exemplo 44

3-[3-[[[1,1'-Bifenil]-2-ilmetil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida

Exemplo 45

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[[4-fenoxifenil]metil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 46

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[3-metilfenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 47

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[[(1*S*,2*R*)-2-fenilciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 48

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[[(1*S*)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 49

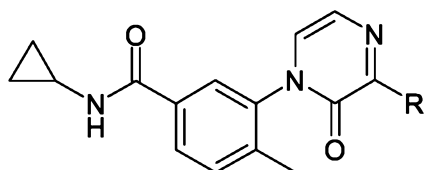
N-Ciclopropil-3-[3-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

a) Onde a amina estava presente como a trietilamina extra de sal eram usados (38 µL).

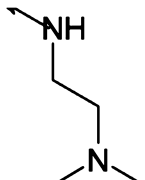
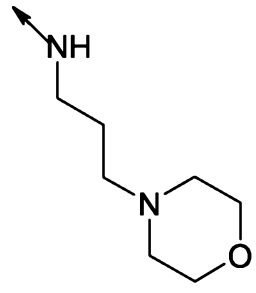
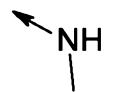
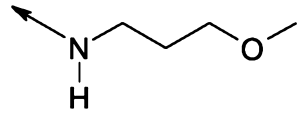
b) Aquecimento foi requerido para o deslocamento inicial (120°C durante 60 minutos dentro de um micro-ondas) antes de resfriar seguido pela adição da ciclopropilamina (0,13 mL) e brometo de ciclopentilmagnésio (2M em éter dietílico, 750 µL) em gotas.

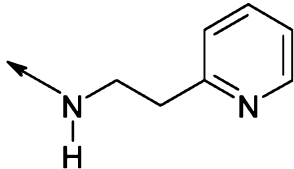
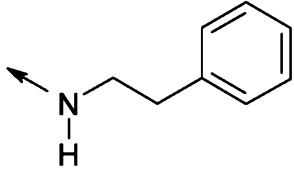
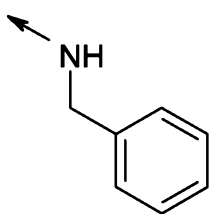
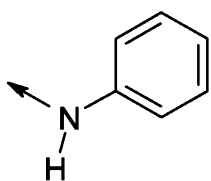
c) Purificação final por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de ácido trifluoroacético:acetonitrila)

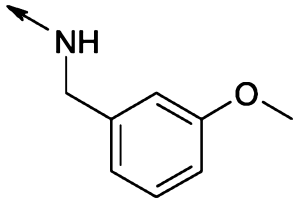
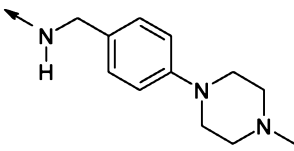
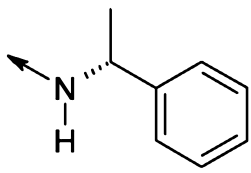
Tabela 1

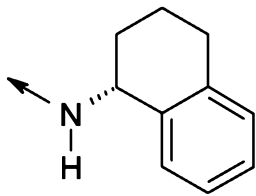
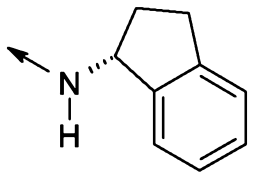
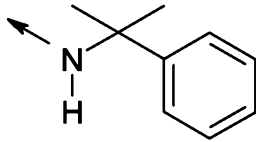
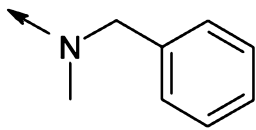


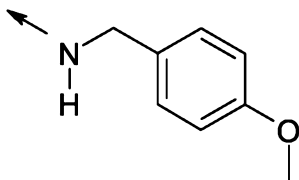
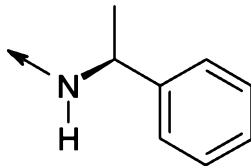
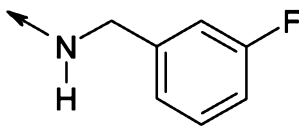
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
2		368	8,43 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,47 (1H, d), 6,99 (1H, d), 6,97 (1H, d), 3,76 - 3,64 (4H, m), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,39 (4H, t), 2,19 (3H, s), 2,09 (3H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)
3		370	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,50 - 7,44 (2H, m), 6,84 (1H, d), 6,65 (1H, d), 3,43 - 3,26 (2H, m), 2,89 - 2,81 (1H, m), 2,26 (2H, t), 2,12 (6H, s), 2,10 (3H, s), 1,69 (2H, quinteto), 0,71 - 0,65 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)
4		425	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,52 - 7,46 (2H, m), 6,84 (1H, d), 6,65 (1H, d), 3,43 - 3,27 (2H, m), 2,89 - 2,81 (1H, m), 2,43 - 2,23 (10H, m), 2,13 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,76 - 1,66 (2H, m), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)

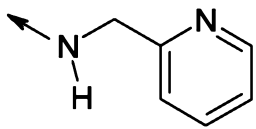
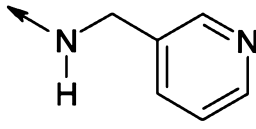
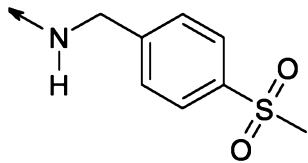
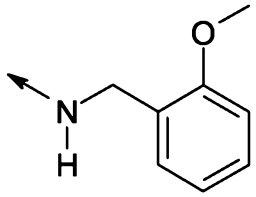
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
5		356	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,08 (1H, t), 6,86 (1H, d), 6,68 (1H, d), 3,48 - 3,32 (2H, m), 2,89 - 2,80 (1H, m), 2,45 (2H, td), 2,18 (6H, s), 2,10 (3H, s), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)
6		412	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,65 (1H, t), 7,49 (1H, d), 6,85 (1H, dd), 6,66 (1H, dd), 3,58 (4H, t), 3,46 - 3,28 (2H, m), 2,90 - 2,79 (1H, m), 2,41 - 2,30 (6H, m), 2,10 (3H, s), 1,73 (2H, quinteto), 0,73 - 0,65 (2H, m), 0,60 - 0,52 (2H, m)
7		299	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,41 - 7,36 (1H, m), 6,86 (1H, d), 6,66 (1H, d), 2,88 - 2,81 (4H, m), 2,10 (3H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)
8		357	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,35 (1H, t), 6,85 (1H, d), 6,66 (1H, d), 3,45 - 3,28 (4H, m), 3,23 (3H, s), 2,89 - 2,81 (1H, m), 2,10 (3H, s), 1,81 (2H, quinteto), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)

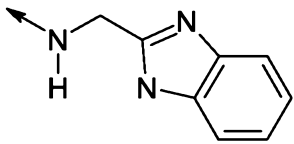
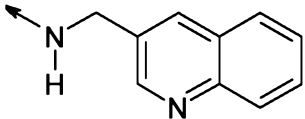
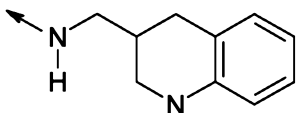
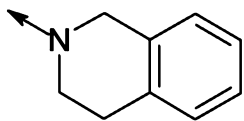
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
9		390	8,51 - 8,48 (1H, m), 8,43 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,74 - 7,68 (2H, m), 7,48 (1H, d), 7,44 (1H, t), 7,29 (1H, d), 7,24 - 7,20 (1H, m), 6,87 (1H, d), 6,69 (1H, d), 3,77 - 3,62 (2H, m), 3,09 - 3,01 (2H, m), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,10 (3H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)
10		389	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,38 - 7,17 (6H, m), 6,88 (1H, d), 6,68 (1H, d), 3,64 - 3,47 (2H, m), 2,94 - 2,80 (3H, m), 2,10 (3H, s), 0,72 - 0,65 (2H, m), 0,58 - 0,52 (2H, m)
11		375	8,43 (1H, d), 7,92 (1H, t), 7,87 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,36 - 7,28 (4H, m), 7,25 - 7,20 (1H, m), 6,82 (1H, d), 6,70 (1H, d), 4,59 (1H, dd), 4,48 (1H, dd), 2,89 - 2,81 (1H, m), 2,11 (3H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)
12		361	9,27 (1H, s), 8,46 (1H, d), 8,02 - 7,98 (2H, m), 7,89 (1H, dd), 7,81 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,32 (2H, t), 7,04 - 6,99 (2H, m), 6,96 (1H, d), 2,89 - 2,82 (1H, m), 2,16 (3H, s), 0,72 - 0,67 (2H, m), 0,59 - 0,54 (2H, m)

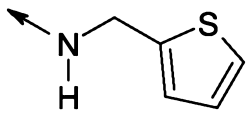
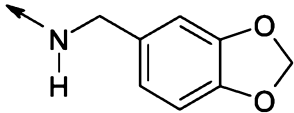
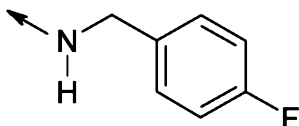
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
13		405	8,43 (1H, d), 7,94 - 7,84 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,22 (1H, t), 6,92 - 6,87 (2H, m), 6,84 - 6,77 (2H, m), 6,70 (1H, d), 4,56 (1H, dd), 4,45 (1H, dd), 3,73 (3H, s), 2,90 - 2,79 (1H, m), 2,11 (3H, s), 0,73 - 0,65 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)
14		473	8,42 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,76 - 7,72 (2H, m), 7,48 (1H, d), 7,19 (2H, d), 6,89 - 6,85 (2H, m), 6,83 (1H, d), 6,68 (1H, d), 4,47 (1H, dd), 4,37 (1H, dd), 3,08 (4H, t), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,43 (4H, t), 2,21 (3H, s), 2,10 (3H, s), 0,71 - 0,65 (2H, m), 0,57 - 0,53 (2H, m)
15		389	8,47 - 8,37 (1H, m), 7,86 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,63 - 7,53 (1H, m), 7,52 - 7,45 (1H, m), 7,44 - 7,38 (2H, m), 7,36 - 7,27 (2H, m), 7,25 - 7,17 (1H, m), 6,83 - 6,78 (1H, m), 6,71 - 6,65 (1H, m), 5,15 (1H, quinteto), 2,90 - 2,79 (1H, m), 2,13 (1,5H, s), 2,08 (1,5H, s), 1,51 (3H, t), 0,73 - 0,63 (2H, m), 0,61 - 0,50 (2H, m)

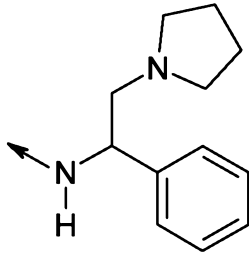
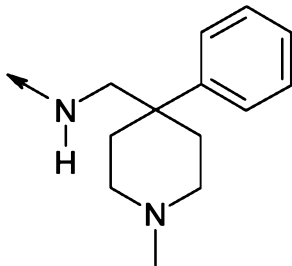
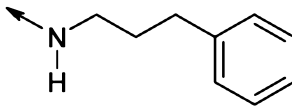
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
16		415	8,48 – 8,40 (1H, m), 7,87 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,25 - 7,08 (5H, m), 6,90 (1H, d), 6,75 (1H, d), 5,26 (1H, quinteto), 2,91 - 2,67 (3H, m), 2,15 (1,5H, s), 2,13 (1,5H, s), 2,03 - 1,84 (3H, m), 1,83 - 1,69 (1H, m), 0,74 - 0,64 (2H, m), 0,60 - 0,51 (2H, m)
17		401	8,51 - 8,40 (1H, m), 7,93 - 7,84 (1H, m), 7,83 - 7,74 (1H, m), 7,55 - 7,46 (1H, m), 7,43 - 7,12 (5H, m), 6,96 - 6,87 (1H, m), 6,81 - 6,73 (1H, m), 5,67 - 5,52 (1H, m), 3,09 - 2,94 (1H, m), 2,93 - 2,77 (2H, m), 2,60 - 2,40 (1H, m), 2,21 - 2,00 (4H, m), 0,76 - 0,64 (2H, m), 0,62 - 0,53 (2H, m)
18 ^b		403	8,44 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,41 - 7,36 (2H, m), 7,33 - 7,27 (2H, m), 7,21 - 7,16 (1H, m), 6,93 (1H, s), 6,67 (2H, s), 2,89 - 2,81 (1H, m), 2,12 (3H, s), 1,76 (3H, s), 1,72 (3H, s), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)
19		389	8,45 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,36 - 7,30 (2H, m), 7,27 - 7,21 (3H, m), 6,98 (1H, d), 6,91 (1H, d), 5,09 (1H, d), 4,95 (1H, d), 3,03 (3H, s), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,09 (3H, s), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,54 (2H, m)

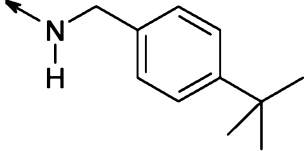
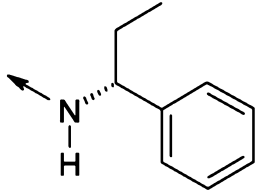
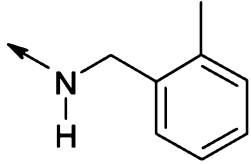
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
20		405	8,43 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,82 (1H, t), 7,74 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,27 (2H, dd), 6,90 - 6,85 (2H, m), 6,83 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,51 (1H, dd), 4,41 (1H, dd), 3,72 (3H, s), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,11 (3H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,57 - 0,53 (2H, m)
21		389	8,46 - 8,37 (1H, m), 7,86 (1H, dd), 7,75 - 7,71 (1H, m), 7,62 - 7,53 (1H, m), 7,51 - 7,46 (1H, m), 7,44 - 7,38 (2H, m), 7,34 - 7,28 (2H, m), 7,24 - 7,19 (1H, m), 6,82 - 6,78 (1H, m), 6,70 - 6,65 (1H, m), 5,15 (1H, quinteto), 2,88 - 2,80 (1H, m), 2,12 (1,5H, s), 2,08 (1,5H, s), 1,51 (3H, t), 0,72 - 0,65 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)
22		393	8,43 (1H, d), 8,01 (1H, t), 7,87 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,36 (1H, td), 7,17 (1H, d), 7,15 - 7,11 (1H, m), 7,08 - 7,02 (1H, m), 6,82 (1H, d), 6,71 (1H, d), 4,60 (1H, dd), 4,49 (1H, dd), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,12 (3H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)

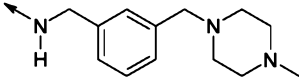
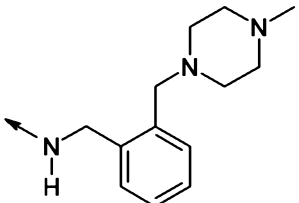
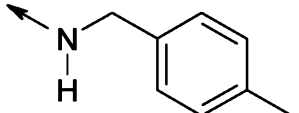
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
23		376	8,53 - 8,51 (1H, m), 8,45 (1H, d), 7,92 (1H, t), 7,87 (1H, dd), 7,78 - 7,73 (2H, m), 7,50 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,28 - 7,24 (1H, m), 6,82 (1H, d), 6,74 (1H, d), 4,68 (1H, dd), 4,59 (1H, dd), 2,89 - 2,82 (1H, m), 2,13 (3H, s), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,59 - 0,53 (2H, m)
24		376	8,56 (1H, d), 8,46 - 8,40 (2H, m), 8,05 (1H, t), 7,89 - 7,84 (1H, m), 7,77 - 7,71 (2H, m), 7,49 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,60 (1H, dd), 4,50 (1H, dd), 2,90 - 2,79 (1H, m), 2,11 (3H, s), 0,73 - 0,65 (2H, m), 0,59 - 0,52 (2H, m)
25 ^a		453	8,44 (1H, d), 8,13 (1H, t), 7,87 (3H, d), 7,76 (1H, d), 7,57 (2H, d), 7,49 (1H, d), 6,81 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,68 (1H, dd), 4,57 (1H, dd), 3,19 (3H, s), 2,91 - 2,80 (1H, m), 2,12 (3H, s), 0,73 - 0,65 (2H, m), 0,59 - 0,52 (2H, m)
26		405	8,44 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,58 (1H, t), 7,50 (1H, d), 7,25 - 7,20 (1H, m), 7,12 (1H, d), 6,99 (1H, d), 6,89 (1H, t), 6,81 (1H, d), 6,70 (1H, d), 4,56 (1H, dd), 4,47 (1H, dd), 3,83 (3H, s), 2,89 - 2,82 (1H, m), 2,13 (3H, s), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,54 (2H, m)

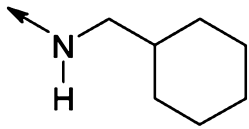
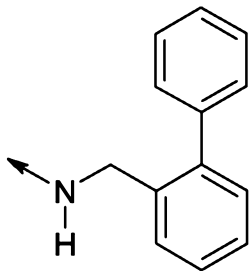
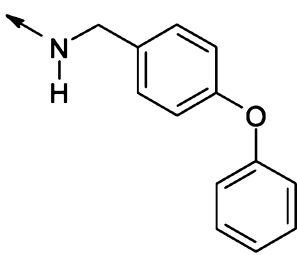
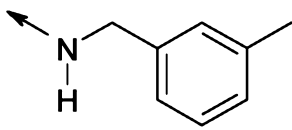
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
27 ^b		415	12,19 (1H, s), 8,48 (1H, d), 7,92 - 7,85 (2H, m), 7,76 (1H, s), 7,57 - 7,48 (2H, m), 7,47 - 7,41 (1H, m), 7,18 - 7,09 (2H, m), 6,84 (1H, dd), 6,76 (1H, dd), 4,80 (1H, dd), 4,71 (1H, dd), 2,91 - 2,81 (1H, m), 2,15 (3H, s), 0,74 - 0,65 (2H, m), 0,60 - 0,53 (2H, m)
28 ^a		426	8,94 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,16 (1H, t), 7,98 (2H, dd), 7,86 (1H, dd), 7,76 - 7,70 (2H, m), 7,62 - 7,57 (1H, m), 7,49 (1H, d), 6,84 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,78 (1H, dd), 4,69 (1H, dd), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,12 (3H, s), 0,71 - 0,65 (2H, m), 0,57 - 0,53 (2H, m)
29		430	8,43 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,75 (1H, t), 7,54 - 7,47 (2H, m), 6,86 - 6,81 (3H, m), 6,68 (1H, d), 6,44 - 6,38 (2H, m), 5,62 (1H, s), 3,43 - 3,27 (2H, m), 3,27 - 3,20 (1H, m), 2,91 - 2,81 (2H, m), 2,48 - 2,39 (1H, m), 2,31 - 2,21 (1H, m), 2,75 - 2,68 (1H, m), 2,12 (3H, s), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)
30		401	8,43 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,18 - 7,15 (4H, m), 7,02 (1H, d), 6,96 (1H, d), 4,86 (2H, dd), 4,09 - 3,98 (2H, m), 2,91 (2H, t), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,11 (3H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,57 - 0,53 (2H, m)

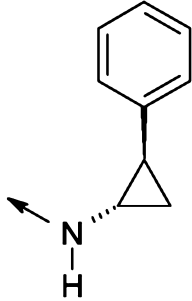
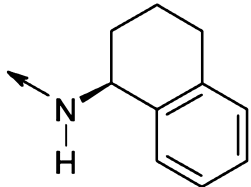
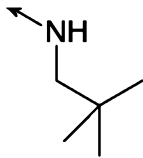
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
31		381	8,43 (1H, d), 7,93 (1H, t), 7,87 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,02 (1H, dd), 6,95 (1H, dd), 6,89 (1H, d), 6,73 (1H, d), 4,73 (1H, dd), 4,63 (1H, dd), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,10 (3H, s), 0,71 - 0,65 (2H, m), 0,57 - 0,53 (2H, m)
32		419	8,42 (1H, d), 7,89 - 7,82 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,49 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,86 - 6,79 (3H, m), 6,69 (1H, d), 5,97 (2H, d), 4,48 (1H, dd), 4,38 (1H, dd), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,11 (3H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,57 - 0,53 (2H, m)
33		393	8,43 (1H, d), 7,96 (1H, t), 7,86 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,40 - 7,34 (2H, m), 7,17 - 7,10 (2H, m), 6,83 (1H, d), 6,70 (1H, d), 4,56 (1H, dd), 4,45 (1H, dd), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,11 (3H, s), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)

Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
34 ^a		458	8,44 (0,5H, d), 8,40 (0,5H, d), 7,86 (1H, dd), 7,75 (0,5H, d), 7,72 (0,5H, d), 7,54 - 7,46 (2H, m), 7,43 - 7,38 (2H, m), 7,34 - 7,28 (2H, m), 7,25 - 7,19 (1H, m), 6,78 - 6,76 (1H, m), 6,69 - 6,67 (1H, m), 5,10 - 5,01 (1H, m), 3,07 - 2,99 (1H, m), 2,89 - 2,80 (1H, m), 2,70 - 2,57 (1H, m), 2,52 - 2,44 (4H, m), 2,13 (1,5H, s), 2,08 (1,5H, s), 1,68 - 1,62 (4H, m), 0,72 - 0,65 (2H, m), 0,58 - 0,51 (2H, m)
35		472	8,41 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,43 - 7,32 (4H, m), 7,21 (1H, t), 6,81 (1H, d), 6,66 (1H, d), 6,27 - 6,20 (1H, m), 3,61 (1H, dd), 3,44 (1H, dd), 2,88 - 2,80 (1H, m), 2,54 - 2,43 (2H, m), 2,16 - 2,03 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,05 (3H, s), 1,91 - 1,82 (2H, m), 0,71 - 0,65 (2H, m), 0,57 - 0,52 (2H, m)
36		403	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,40 (1H, t), 7,31 - 7,25 (2H, m), 7,24 - 7,15 (3H, m), 6,84 (1H, d), 6,66 (1H, d), 3,43 - 3,27 (2H, m), 2,89 - 2,81 (1H, m), 2,63 (2H, t), 2,10 (3H, s), 1,89 (2H, quinteto), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)

Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
37		431	8,42 (1H, d), 7,90 - 7,84 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,35 - 7,31 (2H, m), 7,28 - 7,24 (2H, m), 6,82 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,57 - 4,51 (1H, m), 4,47 - 4,41 (1H, m), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,11 (3H, s), 1,26 (9H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)
38		403	8,44 (0,5H, d), 8,38 (0,5H, d), 7,88 - 7,84 (1H, m), 7,76 (0,5H, d), 7,71 (0,5H, d), 7,61 - 7,56 (1H, m), 7,51 - 7,46 (1H, m), 7,45 - 7,39 (2H, m), 7,34 - 7,28 (2H, m), 7,24 - 7,19 (1H, m), 6,81 - 6,78 (1H, m), 6,68 - 6,65 (1H, m), 4,91 (1H, dd), 2,89 - 2,79 (1H, m), 2,13 (1,5H, s), 2,06 (1,5H, s), 2,03 - 1,90 (1H, m), 1,88 - 1,74 (1H, m), 0,86 (3H, td), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,50 (2H, m)
39		389	8,44 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,81 - 7,74 (2H, m), 7,50 (1H, d), 7,23 - 7,10 (4H, m), 6,82 (1H, d), 6,71 (1H, d), 4,61 - 4,52 (1H, m), 4,50 - 4,41 (1H, m), 2,90 - 2,80 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,13 (3H, s), 0,73 - 0,65 (2H, m), 0,59 - 0,52 (2H, m)

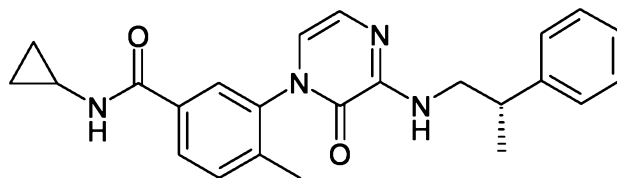
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
40 ^a		487	8,44 (1H, d), 7,90 (1H, t), 7,86 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,28 - 7,18 (3H, m), 7,13 (1H, d), 6,82 (1H, d), 6,70 (1H, d), 4,56 (1H, dd), 4,48 (1H, dd), 3,42 (2H, s), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,43 - 2,21 (8H, m), 2,13 (3H, s), 2,12 (3H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)
41 ^a		487	8,42 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,77 (1H, t), 7,74 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,37 - 7,34 (1H, m), 7,27 - 7,18 (3H, m), 6,86 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,69 (1H, dd), 4,59 (1H, dd), 3,60 (1H, d), 3,50 (1H, d), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,45 - 2,26 (8H, m), 2,10 (6H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,57 - 0,52 (2H, m)
42		389	8,43 (1H, d), 7,88 - 7,82 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,22 (2H, d), 7,11 (2H, d), 6,82 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,53 (1H, dd), 4,43 (1H, dd), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,11 (3H, s), 0,71 - 0,65 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)

Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
43		381	8,43 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,30 (1H, t), 6,84 (1H, d), 6,65 (1H, d), 3,29 - 3,19 (1H, m), 3,17 - 3,06 (1H, m), 2,90 - 2,80 (1H, m), 2,10 (3H, s), 1,75 - 1,55 (6H, m), 1,27 - 1,09 (3H, m), 1,00 - 0,82 (2H, m), 0,73 - 0,65 (2H, m), 0,59 - 0,52 (2H, m)
44 ^c		451	8,47 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,51 - 7,45 (3H, m), 7,43 - 7,32 (7H, m), 7,25 - 7,21 (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,76 (1H, d), 4,56 (1H, dd), 4,48 (1H, dd), 2,89 - 2,81 (1H, m), 2,12 (3H, s), 0,72 - 0,67 (2H, m), 0,59 - 0,54 (2H, m)
45		467	8,43 (1H, d), 7,92 (1H, t), 7,87 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,41 - 7,34 (4H, m), 7,15 - 7,10 (1H, m), 7,01 - 6,95 (4H, m), 6,84 (1H, d), 6,70 (1H, d), 4,57 (1H, dd), 4,46 (1H, dd), 2,89 - 2,81 (1H, m), 2,12 (3H, s), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)
46		389	8,43 (1H, d), 7,89 - 7,83 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,19 (1H, t), 7,15 - 7,10 (2H, m), 7,04 (1H, d), 6,83 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,55 (1H, dd), 4,44 (1H, dd), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,11 (3H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)

Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
47 ^{a,b}		401	8,46 - 8,42 (1H, m), 7,86 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,30 - 7,24 (2H, m), 7,19 - 7,14 (3H, m), 6,86 (1H, d), 6,72 (1H, d), 3,04 - 2,98 (1H, m), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,15 - 2,04 (1H, m), 1,52 - 1,42 (1H, m), 1,25 - 1,15 (1H, m), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)
48		415	8,47 - 8,41 (1H, m), 7,87 (1H, dd), 7,80 - 7,76 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,25 - 7,09 (5H, m), 6,91 - 6,89 (1H, m), 6,77 - 6,74 (1H, m), 5,31 - 5,22 (1H, m), 2,89 - 2,69 (3H, m), 2,15 (1,5H, s), 2,13 (1,5H, s), 2,03 - 1,85 (3H, m), 1,82 - 1,71 (1H, m), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,59 - 0,53 (2H, m)
49		355	8,44 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,49 (1H, d), 6,98 (1H, t), 6,84 (1H, d), 6,68 (1H, d), 3,35 - 3,28 (1H, m), 3,14 (1H, dd), 2,89 - 2,81 (1H, m), 2,10 (3H, s), 0,91 (9H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)

Exemplo 50

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(2S)-2-fenilpropil]amino]-1(2H)-pirazinil]benzamida



[00338] Uma mistura de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,1 g), *N,N*-di-isopropiletilamina (0,1 mL), (*S*)-2-fenil-1-propilamina (0,05 mL) e tetra-hidrofurano (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Ciclopropilamina (0,2 mL) foi adicionada seguido pela adição de brometo de ciclopentilmagnésio (2M em éter dietílico, 0,8 mL). A mistura foi agitada durante 10 min, extinta com NH₄Cl saturada e extraída em acetato de etila. A fase orgânica concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com etanol (5 mL), 10% de paládio sobre carbono úmido (45 mg) foram adicionados seguidos por *N,N*-di-isopropiletilamina (0,1 mL) e formiato de amônio (0,4 g). A mistura foi agitada sob atmosfera de nitrogênio a 70°C durante 30 minutos, a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite e o filtrado concentrado em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (64 mg).

MS: APCI(+ve) 393 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,42 (1H, t), 7,85 (1H, dd), 7,72 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,34 - 7,23 (4H, m), 7,23 - 7,13 (3H, m), 6,87 e 6,86 (1H, 2 x d), 6,68 e 6,67 (1H, 2 x d), 3,59 - 3,38 (2H, m), 3,25 - 3,14 (1H, m), 2,84 (1H, m), 2,08 e 2,06 (3H, 2 x s), 1,22 (3H, d), 0,68 (2H, m), 0,55 (2H, m).

[00339] Os seguintes exemplos **51 – 99** (tabela 2) foram preparados de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b) e as aminas correspondentes usando o procedimento geral descrito para o Exemplo 50.

Exemplo 51

éster 1,1-dimetiletílico de ácido [[3-[[[4-[5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-di-hidro-3-oxopirazinil]amino]metil]fenil]metil]-carbâmico-

Exemplo 52

éster 1,1-dimetiletílico de ácido [[4-[[[4-[5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-

metilfenil]-3,4-di-hidro-3-oxopirazinil]amino]metil]fenil]metil]-carbâmico-

Exemplo 53

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(3-fenil-1-piperazinil)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 54

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(3-fenil-1-pirrolidinil)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 55

N-Ciclopropil-3-[3-[[2-oxo-3-(3-fenil-1-pirrolidinil)-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida]

Exemplo 56

N-Ciclopropil-3-[3-[[2-oxo-3-(3-fenil-1-pirrolidinil)-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida]

Exemplo 57

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[2-oxo-3-(3-fenil-1-pirrolidinil)-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida]

Exemplo 58

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[2-oxo-3-(3-fenil-1-pirrolidinil)-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida]

Exemplo 59

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[2-oxo-3-(3-fenil-1-pirrolidinil)-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida]

Exemplo 60

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(3-fenil-1-piperidinil)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 61

N-Ciclopropil-3-[3-[[2-oxo-3-(3-fenil-1-piperidinil)-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida]

Exemplo 62

N-Ciclopropil-3-[3-[[2-oxo-3-(3-fenil-1-piperidinil)-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida]

pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 63

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[2-fenil-2-(1-pirrolidinil)etil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 64

N-Ciclopropil-3-[3-[(2,3-di-hidro-1*H*-inden-2-il)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 65

N-Ciclopropil-3-[3-[(1,1-dimetil-2-feniletil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 66

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[metil(2-feniletil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 67

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(2-fenil-4-morfolinil)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 68

N-Ciclopropil-3-[3-[[2-hidroxifenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 69

N-Ciclopropil-3-[3-[[[3-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 70

N-Ciclopropil-3-[3-[2-(4-hidroxifenil)etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 71

N-Ciclopropil-3-[3-[2-(3-hidroxifenil)etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 72

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[2-(2-metilfenil)etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 73

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[2-(3-metilfenil)etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 74

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[2-(4-metilfenil)etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 75

N-Ciclopropil-3-[3-[2-[(2-fluorofenil)metil]-1-pirrolidinil]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 76

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(1-piperidinil)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 77

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 78

N-Ciclopropil-3-[3-[[2-(etoxifenil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 79

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[[2-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 80

N-Ciclopropil-3-[3-[[(1*S*)-2-hidróxi-1-feniletíl]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 81

N-Ciclopropil-3-[3-[[(1*R*)-2-hidróxi-1-feniletíl]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 82

N-Ciclopropil-β-[[4-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-di-hidro-3-oxopirazinil]amino]-benzenopropanamida

Exemplo 83

N-Ciclopropil-3-[3-[(3-hidróxi-1-fenilpropil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 84

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1(*R*)-1-(1-naftalenil)etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 85

N-ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1(*S*)-1-fenilpropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 86

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(2-fenil-1-pirrolidinil)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 87

éster 1,1-dimetiletilico de ácido (β*R*)-β-[[4-[5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-di-hidro-3-oxopirazinil]amino]-benzenopropanoico

Exemplo 88

N-Ciclopropil-3-[3-(ciclopropilamino)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 89

(β*R*)-*N*-ciclopropil-β-[[4-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-diidro-3-oxopirazinil]amino]-benzenopropanamida

Exemplo 90

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[tetra-hidro-2*H*-piran-4-il]metil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 91

N-Ciclopropil-3-[3-[[2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-5-il]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 92

N-Ciclopropil-3-[3-[[2,3-dimetilfenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 93

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[[3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 94

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[2-(3-metilfenil)-1-piperidinil]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 95

N-Ciclopropil-3-[3-[[3,5-dimetilfenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 96

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[2-(3-metilfenil)-1-pirrolidinil]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 97

N-Ciclopropil-3-[3-[2-(2-metoxifenil)-1-pirrolidinil]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

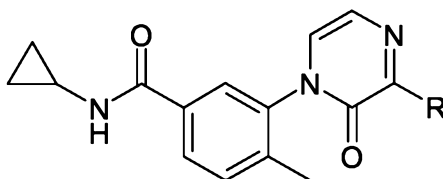
Exemplo 98

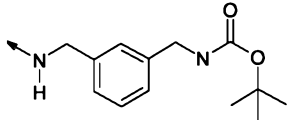
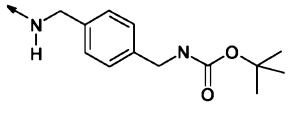
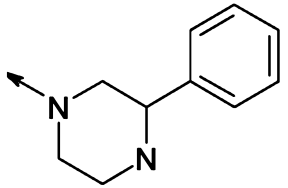
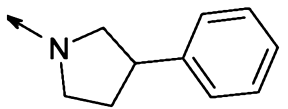
N-Ciclopropil-3-[3-[[2,5-dimetilfenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

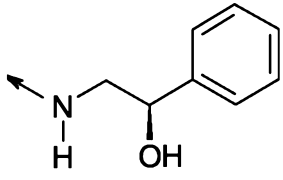
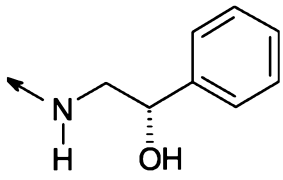
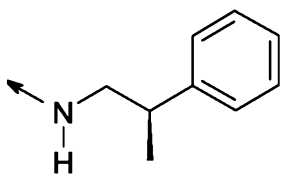
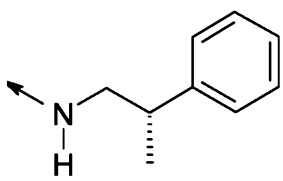
Exemplo 99

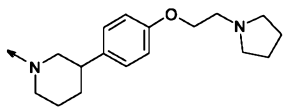
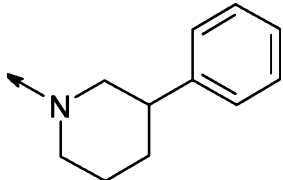
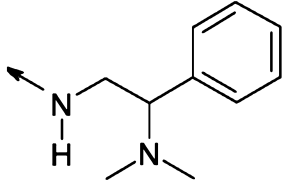
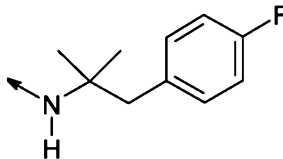
3-[3-[[[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida

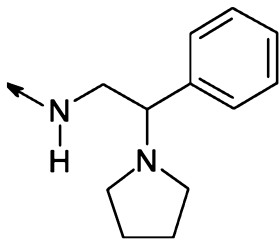
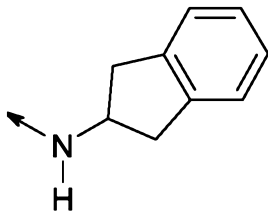
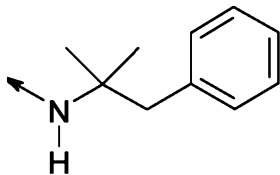
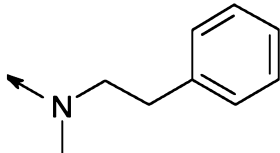
Tabela 2.

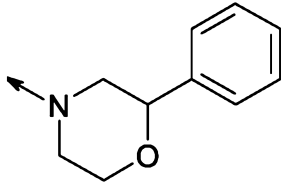
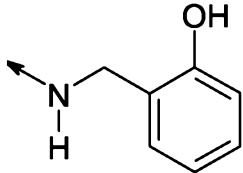
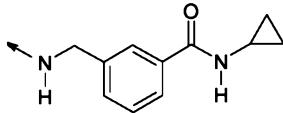
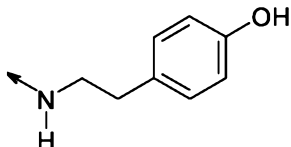


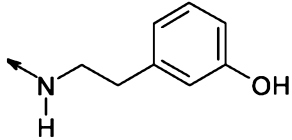
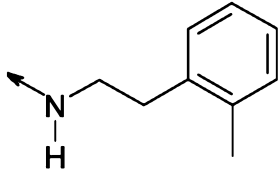
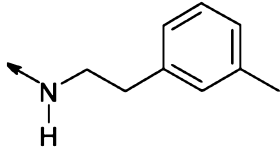
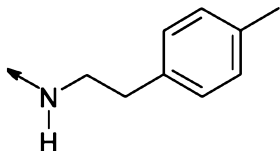
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
51		504	8,43 (1H, d), 7,87 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,25 (1H, t), 7,19 (2H, m), 7,09 (1H, d), 6,82 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,57 (1H, dd), 4,46 (1H, dd), 4,10 (2H, d), 2,84 (1H, m), 2,12 (3H, s), 0,68 (2H, m), 0,55 (2H, m)
52		504	8,43 (1H, d), 7,88 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,35 (1H, m), 7,27 (2H, d), 7,17 (2H, d), 6,82 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,56 (1H, dd), 4,47 (1H, dd), 4,09 (1H, d), 2,85 (1H, m), 2,11 (3H, s), 0,67 (2H, m), 0,56 (2H, m)
53 ^a		430	7,72 e 7,70 (1H, 2 x dd), 7,58 e 7,54 (1H, 2 x d), 7,44 (2H, m), 7,40 e 7,38 (1H, 2 x d), 7,33-7,23 (4H, m), 7,01 (1H, d), 6,57 (1H, d), 4,78 (1H, m), 3,98 (1H, d), 3,25-3,00 (3H, m), 2,93-2,79 (2H, m), 2,22 e 2,18 (3H, 2 x s), 0,86 (2H, m), 0,59 (2H, m)
54		415	8,44 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 7,71 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,36 - 7,28 (3H, m), 7,29 - 7,19 (2H, m), 6,88 (1H, d), 6,72 e 6,71 (1H, 2 x d), 4,38 - 4,17 (1H, m), 4,08 - 3,91 (1H, m), 3,85 - 3,56 (2H, m), 3,42 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,35 - 2,20 (1H, m), 2,14 e 2,11 (3H, 2 x s), 1,98 (1H, m), 0,68 (2H, m), 0,56 (2H, m)

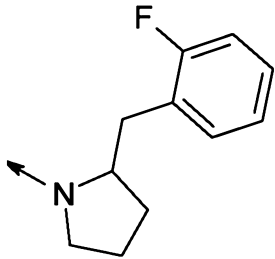
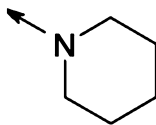
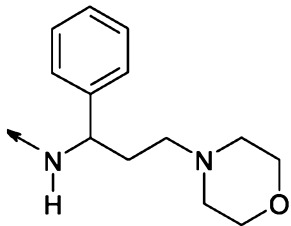
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
55		405	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,42 - 7,31 (4H, m), 7,30 - 7,22 (1H, m), 7,08 (1H, m), 6,86 e 6,85 (1H, 2 x d), 6,71 e 6,70 (1H, 2 x d), 5,62 (1H, s), 4,87 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,42 (1H, m), 2,84 (1H, m), 2,09 (3H, 2 x s), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m)
56		405	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,42 - 7,31 (4H, m), 7,30 - 7,22 (1H, m), 7,08 (1H, m), 6,86 e 6,85 (1H, 2 x d), 6,71 e 6,70 (1H, 2 x d), 5,62 (1H, s), 4,87 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,42 (1H, m), 2,84 (1H, m), 2,09 (3H, 2 x s), 0,70 (2H, m), 0,55 (2H, m)
57		403	8,42 (1H, t), 7,85 (1H, dd), 7,72 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,34 - 7,23 (4H, m), 7,23 - 7,13 (2H, m), 6,87 e 6,86 (1H, 2 x d), 6,68 e 6,67 (1H, 2 x d), 3,59 - 3,38 (2H, m), 3,25 - 3,14 (1H, m), 2,84 (1H, m), 2,08 e 2,06 (3H, 2 x s), 1,22 (3H, d), 0,68 (2H, m), 0,55 (2H, m)
58 ^b		403	8,42 (1H, t), 7,85 (1H, dd), 7,72 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,34 - 7,23 (4H, m), 7,23 - 7,13 (2H, m), 6,87 e 6,86 (1H, 2 x d), 6,68 e 6,67 (1H, 2 x d), 3,59 - 3,38 (2H, m), 3,25 - 3,14 (1H, m), 2,84 (1H, m), 2,08 e 2,06 (3H, 2 x s), 1,22 (3H, d), 0,68 (2H, m), 0,55 (2H, m)

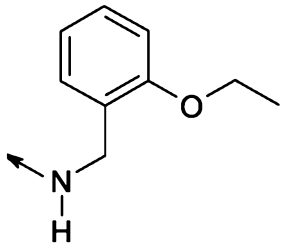
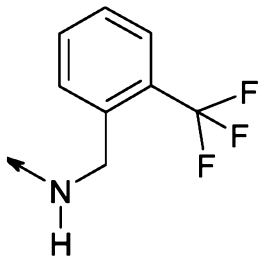
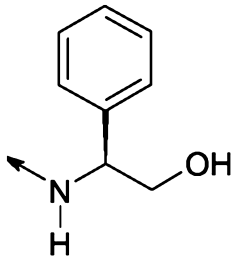
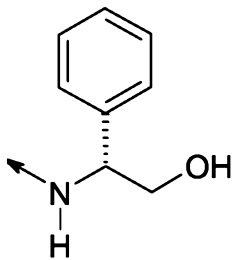
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
59		542	8,44 (1H, br), 7,85 (1H, dd), 7,73 e 7,71 (1H, 2 x d), 7,48 e 7,36 (1H, 2 x d), 7,17 (2H, dd), 6,99 (1H, d), 6,95 e 6,94 (1H, 2 x d), 6,87 (2H, dd), 4,69 (2H, m), 4,02 (2H, t), 2,92 - 2,69 (9H, m), 2,11 e 2,08 (3H, 2 x s), 1,97 - 1,87 (1H, m), 1,83 - 1,58 (8H, m), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m)
60		429	8,43 (1H, br), 7,85 (1H, dd), 7,73 e 7,71 (1H, 2 x d), 7,48 e 7,36 (1H, 2 x d), 7,35 - 7,17 (5H, m), 7,00 (1H, d), 6,95 e 6,94 (1H, 2 x d), 4,72 (2H, m), 2,97 - 2,74 (4H, m), 2,11 e 2,08 (3H, s), 1,95 (1H, m), 1,84 - 1,59 (3H, m), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m)
61		432	8,43 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,40 - 7,23 (5H, m), 6,86 (1H, d), 6,83 (1H, m), 6,69 (1H, d), 3,93 - 3,50 (3H, m), 2,83 (1H, m), 2,12 (6H, s), 2,07 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,54 (2H, m)
62		435	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,14 - 7,03 (4H, m), 6,95 (1H, d), 6,78 (1H, d), 6,16 (1H, s), 3,28 (1H, d), 3,06 (1H, d), 2,85 (1H, m), 2,11 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,36 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m)

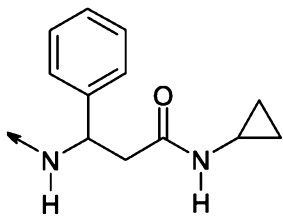
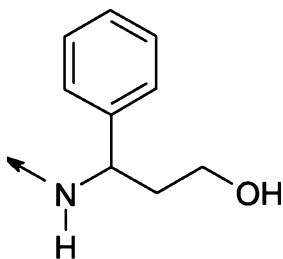
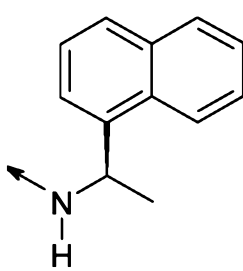
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
63		458	8,43 (1H, t), 7,85 (1H, dd), 7,70 (1H, s), 7,47 (1H, dd), 7,36 - 7,18 (5H, m), 6,83 e 6,82 (1H, 2 x d), 6,72 (1H, m), 6,67 e 6,66 (1H, 2 x d), 3,81 (1H, m), 3,65 - 3,51 (2H, m), 2,83 (1H, m), 2,40 (2H, m), 2,06 e 2,04 (3H, 2 x s), 1,66 (4H, m), 0,68 (2H, m), 0,55 (2H, m)
64		401	8,43 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,30 - 7,07 (4H, m), 6,91 (1H, d), 6,73 (1H, d), 4,70 (1H, m), 3,27 - 3,18 (2H, m), 3,12 - 2,92 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,12 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m)
65		417	8,45 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,31 - 7,16 (3H, m), 7,09 (2H, d), 6,96 (1H, d), 6,77 (1H, d), 6,16 (1H, s), 3,04 (1H, d), 2,91 - 2,80 (1H, m), 2,11 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,37 (3H, s), 0,75 - 0,64 (2H, m), 0,62 - 0,50 (2H, m)
66		403	8,45 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,29 - 7,22 (2H, m), 7,22 - 7,14 (3H, m), 6,93 (1H, d), 6,79 (1H, d), 4,11 - 4,01 (1H, m), 3,99 - 3,89 (1H, m), 3,11 (3H, s), 2,91 - 2,80 (3H, m), 2,08 (3H, s), 0,74 - 0,65 (2H, m), 0,59 - 0,53 (2H, m)

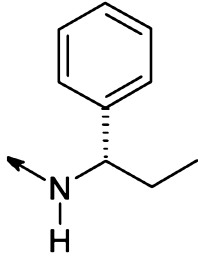
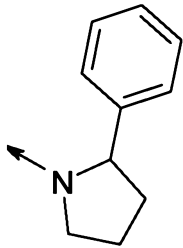
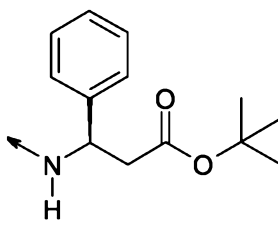
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
67		431	8,44 (1H, t), 7,86 (1H, dd), 7,77 e 7,71 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,47 (1H, 2 x d), 7,42 - 7,27 (5H, m), 7,05 - 7,01 (2H, s), 4,70 (1H, t), 4,61 (1H, dt), 4,57 - 4,48 (1H, dd), 4,05 (1H, dd), 3,77 (1H, tt), 3,07 (1H, tt), 2,89 - 2,79 (2H, m), 2,12 e 2,09 (3H, 2 x s), 0,73 - 0,65 (2H, m), 0,60 - 0,52 (1H, m)
68		391	9,93 (1H, s), 8,42 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,78 - 7,71 (2H, m), 7,49 (1H, d), 7,13 (1H, dd), 7,09 (1H, dt), 6,84 (1H, d), 6,81 (1H, dd), 6,76 (1H, dt), 6,72 (1H, d), 4,56 - 4,36 (2H, m), 2,89 - 2,79 (1H, m), 2,15 (3H, s), 0,73 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)
69		458	8,42 (2H, m), 7,99 (1H, t), 7,87 (1H, dd), 7,78 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,37 (1H, t), 6,82 (1H, d), 6,71 (1H, d), 4,62 (1H, dd), 4,51 (1H, dd), 2,90 - 2,79 (2H, m), 2,16 (3H, s), 0,73 - 0,64 (4H, m), 0,60 - 0,52 (4H, m)
70		405	8,43 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,27 (1H, t), 7,03 (2H, d), 6,87 (1H, d), 6,71 - 6,65 (3H, m), 3,58 - 3,41 (2H, m), 2,90 - 2,70 (3H, m), 2,10 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m)

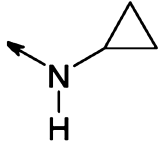
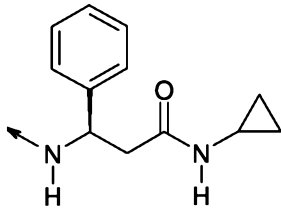
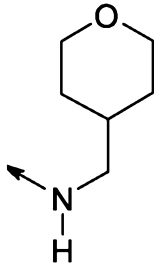
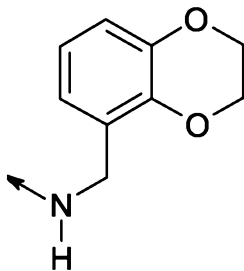
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
71		405	9,26 (1H, s), 8,43 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,32 (1H, t), 7,08 (1H, t), 6,88 (1H, d), 6,69 (1H, d), 6,67 - 6,63 (2H, m), 6,60 (1H, m), 3,52 (2H, m), 2,90 - 2,76 (3H, m), 2,10 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m)
72		403	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,43 (1H, t), 7,20 - 7,07 (4H, m), 6,88 (1H, d), 6,68 (1H, d), 3,59 - 3,44 (2H, m), 2,96 - 2,79 (3H, m), 2,33 (3H, s), 2,10 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m)
73		403	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,34 (1H, t), 7,18 (1H, t), 7,03 (3H, m), 6,88 (1H, d), 6,69 (1H, d), 3,61 - 3,47 (2H, m), 2,93 - 2,78 (3H, m), 2,28 (3H, s), 2,10 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m)
74		403	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,11 (4H, m), 6,88 (1H, d), 6,68 (1H, d), 3,62 - 3,45 (2H, m), 2,91 - 2,77 (3H, m), 2,26 (3H, s), 2,09 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m)

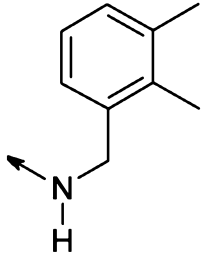
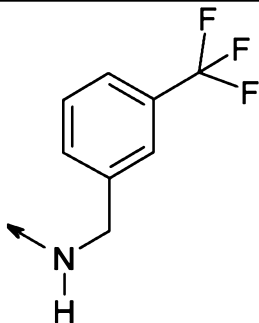
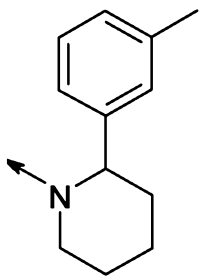
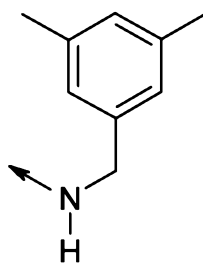
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
75		447	8,45 (1H, d), 7,86 (1H, m), 7,74 e 7,68 (1H, 2 x d), 7,48 (1H, d), 7,38 - 7,20 (2H, m), 7,18 - 7,06 (2H, m), 6,95 e 6,91 (1H, 2 x d), 6,76 e 6,71 (1H, 2 x d), 4,95 (1H, br) 3,87 - 3,73 (1H, br), 3,70 - 3,56 (1H, br), 3,02 - 2,71 (3H, m), 2,13 e 2,11 (3H, 2 x s), 1,92 - 1,75 (3H, m), 1,69 - 1,60 (1H, m), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m)
76		353	8,43 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,47 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,92 (1H, d), 3,75 - 3,62 (4H, m), 2,85 (1H, m), 2,09 (3H, s), 1,66 - 1,50 (6H, m), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m)
77		488	8,52 e 8,38 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,41 (1H, 2 x d), 7,87 (1H, dd), 7,74 (1H, dd), 7,50 e 7,49 (1H, 2 x d), 7,40 - 7,16 (5H, m), 6,76 e 6,75 (1H, 2 x d), 6,66 (1H, d), 5,16 (1H, m), 3,73 - 3,51 (4H, m), 2,84 (1H, m), 2,44 - 2,18 (8H, m), 2,12 e 2,08 (3H, 2 x s), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m)

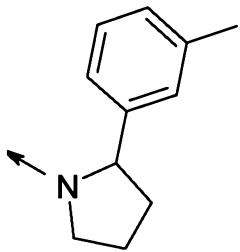
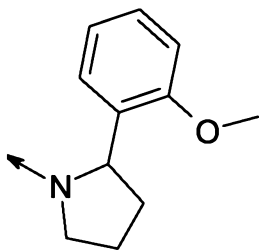
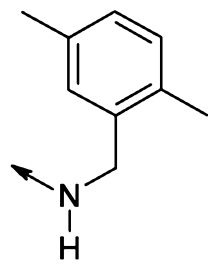
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
78		419	8,44 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,49 (1H, d), 7,21 (1H, dt), 7,12 (1H, dd), 6,97 (1H, d), 6,88 (1H, dt), 6,82 (1H, d), 6,70 (1H, d), 4,61 - 4,44 (2H, m), 4,08 (2H, q), 2,85 (1H, m), 2,12 (3H, s), 1,36 (1H, t), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m)
79		443	8,46 (1H, d), 7,99 (1H, t), 7,88 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,64 (1H, t), 7,51 (1H, d), 7,49 - 7,42 (2H, m), 6,80 (1H, d), 6,75 (1H, d), 4,80 (1H, d), 4,69 (1H, d), 2,86 (1H, m), 2,14 (3H, s), 0,70 (2H, m), 0,56 (2H, m)
80		405	8,44 e 8,41 (1H, 2 x d), 7,87 (1H, dd), 7,75 e 7,73 (1H, 2 x d), 7,52 - 7,47 (1H, m), 7,46 - 7,28 (5H, m), 7,23 (1H, m), 6,79 e 6,77 (1H, 2 x d), 6,70 e 6,69 (1H, 2 x d), 5,02 (2H, m), 3,73 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,13 e 2,09 (3H, 2 x s), 0,68 (2H, m), 0,55 (2H, m)
81		405	8,44 e 8,41 (1H, 2 x d), 7,87 (1H, dd), 7,75 e 7,73 (1H, 2 x d), 7,52 - 7,47 (1H, m), 7,46 - 7,28 (5H, m), 7,23 (1H, m), 6,79 e 6,77 (1H, 2 x d), 6,70 e 6,69 (1H, 2 x d), 5,02 (2H, m), 3,73 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,13 e 2,09 (3H, 2 x s), 0,68 (2H, m), 0,55 (2H, m)

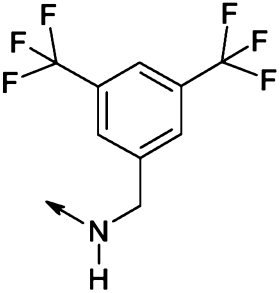
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
82		472	8,45 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,96 - 7,88 (2H, m), 7,87 (1H, dd), 7,74 e 7,72 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,39 - 7,27 (4H, m), 7,25 - 7,19 (1H, m), 6,80 e 6,79 (1H, 2 x d), 6,69 e 6,69 (1H, 2 x d), 5,43 - 5,34 (1H, m), 2,89 - 2,80 (1H, m), 2,70 (1H, dd), 2,61 - 2,49 (1H, m), 2,13 e 2,08 (3H, 2 x s), 0,73 - 0,63 (2H, m), 0,59 - 0,50 (4H, m), 0,30 - 0,15 (2H, m)
83		419	8,44 e 8,39 (1H, 2 x d), 7,90 - 7,77 (2H, m), 7,73 (1H, d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,43 - 7,35 (2H, m), 7,35 - 7,26 (2H, m), 7,21 (1H, m), 6,77 (1H, d), 6,66 e 6,65 (1H, 2 x d), 5,18 (1H, m), 4,61 (1H, m), 3,48 - 3,35 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,13 e 2,07 (3H, 2 x s), 2,15 - 1,87 (2H, m), 0,74 - 0,62 (2H, m), 0,61 - 0,48 (2H, m)
84		439	8,45 e 8,41 (1H, 2 x d), 8,23 (1H, m), 7,91 (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,81 (1H, m), 7,78 - 7,69 (2H, m), 7,65 - 7,44 (5H, m), 6,78 e 6,75 (1H, 2 x d), 6,69 e 6,68 (1H, 2 x d), 5,95 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,14 e 2,08 (3H, 2 x s), 1,64 e 1,63 (3H, 2 x d), 0,68 (2H, m), 0,55 (2H, m)

Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
85		403	8,44 e 8,38 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, d), 7,71 e 7,61(1H, 2 x s), 7,59 (1H, d), 7,49 (1H, m), 7,46 - 7,37 (2H, m), 7,31 (2H, t), 7,26 - 7,17 (1H, m), 6,80 (1H, m), 6,67 (1H, m), 4,91 (1H, q), 2,84 (1H, m), 2,13 (3H, 2 x s), 2,04 - 1,90 (1H, m), 1,88 - 1,73 (1H, m), 0,86 (3H, t), 0,68 (2H, m), 0,55 (2H, m)
86		415	8,45 - 8,37 (1H, m), 7,84 - 7,77 (1H, m), 7,68 e 7,58 (1H, 2 x s), 7,44 e 7,36 (1H, 2 x d), 7,29 - 7,23 (3H, m), 7,19 - 7,06 (3H, m), 6,87 - 6,78 (1H, m), 6,71 e 6,68 (1H, d), 5,70 (1H, br), 4,10 (1H, br), 3,83 (1H, br), 2,83 (1H, m), 2,41 - 2,27 (1H, m), 2,1 (1H, s), 1,93 - 1,64 (6H, m), 0,68 (2H, m), 0,54 (2H, m)
87		489	8,47 e 8,39 (1H, 2 x d), 7,90 - 7,78 (2H, m), 7,72 e 7,71 (1H, 2 x d), 7,51 - 7,41 (3H, m), 7,35 - 7,28 (2H, m), 7,26 - 7,20 (1H, m), 6,84 e 6,83 (1H, 2 x d), 6,71 e 6,70 (1H, 2 x d), 5,54 - 5,40 (1H, m), 3,02 - 2,92 (1H, m), 2,89 - 2,77 (2H, m), 2,10 e 2,07 (3H, 2 x s), 1,28 e 1,27 (9H, 2 x s), 0,68 (2H, m), 0,54 (2H, m)

Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
88		325	8,43 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,40 (1H, d), 6,89 (1H, d), 6,72 (1H, d), 2,92 - 2,71 (2H, m), 2,10 (3H, s), 0,78 - 0,45 (8H, m)
89		472	8,45 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,96 - 7,88 (2H, m), 7,87 (1H, dd), 7,74 e 7,72 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,39 - 7,27 (4H, m), 7,25 - 7,19 (1H, m), 6,80 e 6,79 (1H, 2 x d), 6,69 e 6,69 (1H, 2 x d), 5,43 - 5,34 (1H, m), 2,89 - 2,80 (1H, m), 2,70 (1H, dd), 2,61 - 2,49 (1H, m), 2,13 e 2,08 (3H, 2 x s), 0,73 - 0,63 (2H, m), 0,59 - 0,50 (4H, m), 0,30 - 0,15 (2H, m)
90		383	8,43 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,40 (1H, t), 6,84 (1H, d), 6,66 (1H, d), 3,84 (2H, dd), 3,30 - 3,09 (4H, m), 2,84 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,01 - 1,82 (1H, m), 1,57 (2H, d), 1,27 - 1,10 (2H, m), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m)
91		433	8,44 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,59 (1H, t), 7,50 (1H, d), 6,82 (1H, d), 6,77 - 6,65 (4H, m), 4,55 (1H, dd), 4,44 (1H, dd), 4,35 - 4,21 (4H, m), 2,85 (1H, m), 2,13 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m)

Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
92		403	8,44 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,63 (1H, t), 7,49 (1H, d), 7,09 - 6,97 (3H, m), 6,82 (1H, d), 6,70 (1H, d), 4,58 (1H, dd), 4,47 (1H, dd), 2,85 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,12 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m)
93		443	8,43 (1H, d), 8,10 (1H, t), 7,87 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,72 - 7,52 (4H, m), 7,49 (1H, d), 6,82 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,66 (1H, dd), 4,56 (1H, dd), 2,85 (1H, m), 2,11 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m)
94		443	8,44 (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,75 e 7,71 (1H, 2 x s), 7,46 (1H, t), 7,27 - 6,90 (5H, m), 6,16 e 6,05 (1H, 2 x br s), 4,47 (1H, t), 2,98 (1H, m), 2,84 (1H, m), 2,38 - 2,22 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,13 e 2,02 (3H, 2 x s), 1,97 - 1,80 (1H, m), 1,72 - 1,37 (4H, m), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m)
95		403	8,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,79 (1H, t), 7,75 (1H, d), 7,49 (1H, d), 6,93 (2H, s), 6,86 (1H, s), 6,83 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,52 (1H, dd), 4,40 (1H, dd), 2,85 (1H, m), 2,25 (6H, d), 2,11 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m)

Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
96		429	8,45 - 8,37 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,68 e 7,59 (1H, 2 x s), 7,44 e 7,37 (1H, 2 x d), 7,19 - 7,08 (1H, m), 7,01 - 6,76 (4H, m), 6,71 e 6,68 (1H, 2 x d), 5,81 - 5,55 (1H, br), 4,18 - 3,97 (1H, br), 3,93 - 3,72 (1H, br), 2,83 (1H, m), 2,29 - 2,21 (2H, m), 2,26 e 2,25 (3H, 2 x s), 2,08 (1H, s), 1,92 - 1,66 (4H, m), 0,67 (2H, m), 0,54 (2H, m)
97		445	8,43 - 8,38 (1H, m), 7,84 - 7,77 (1H, m), 7,69 e 7,59 (1H, 2 x s), 7,44 e 7,36 (1H, 2 x d), 7,19 - 7,11 (1H, m), 6,94 (1H, d), 6,87 - 6,77 (3H, m), 6,68 e 6,66 (1H, 2 x d), 6,05 - 5,89 (1H, br), 4,21 - 4,05 (1H, br), 3,80 (1H, br), 3,80 e 3,79 (3H, 2 x s), 2,84 (1H, m), 2,30 - 2,13 (2H, m), 2,09 (1H, s), 1,93 - 1,81 (2H, m), 1,80 - 1,63 (4H, m), 0,67 (2H, m), 0,55 (2H, m)
98		403	8,45 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,98 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,64 (1H, t), 7,50 (1H, d), 7,08 - 7,01 (2H, m), 6,95 (1H, d), 6,83 (1H, d), 6,71 (1H, d), 4,53 (1H, dd), 4,42 (1H, dd), 2,85 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,12 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m)

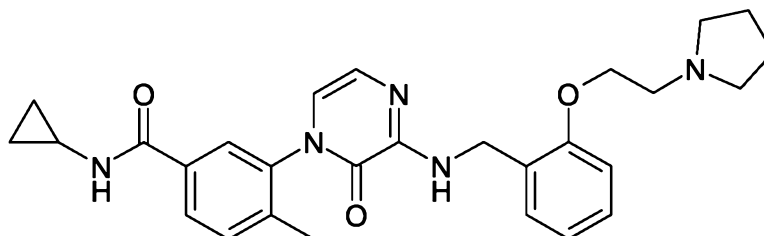
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
99		511	8,44 (1H, d), 8,20 (1H, t), 8,03 (2H, s), 7,87 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,49 (1H, d), 6,82 (1H, d), 6,74 (1H, d), 4,80 - 4,57 (2H, m), 2,84 (1H, m), 2,10 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m)

a) ¹H RMN em CDCl₃

b) Também incluído como exemplo 50

Exemplo 100

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[[2-[2-(1-pirrolidinil)etóxi]fenil]metil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



[00340] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,1 g) em tetra-hidrofurano (2 mL) em um frascote de microondas foram adicionados trietilamina (38 µL) e 2-(aminometil)-fenol (34 mg). A reação foi agitada durante a noite antes do solvente ser removido. O resíduo foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida seca (3 mL) e cloridrato de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina (211 mg) e carbonato de cézio (808 mg) foram adicionados. A mistura reacional foi aquecida a 80°C durante 12 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. Acetato de etila foi adicionado e a mistura lavada com água e salmoura, em seguida secada (MgSO₄), filtrada e o solvente removido. Tetra-hidrofurano (3 mL) foi adicionado ao frascote seguido por ciclopropilamina (0,15 mL) e brometo

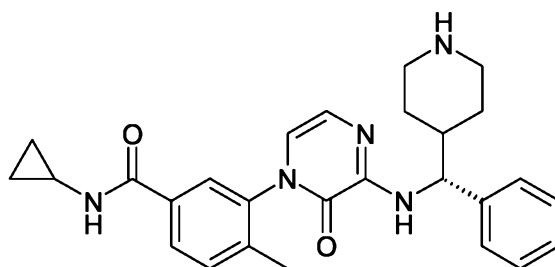
de ciclopentilmagnésio (2M em éter dietílico, 1 mL) em gotas. Após agitar durante 30 minutos, etanol (2 mL) foi adicionado seguido pela adição de formiato de amônio (0,3 g) e 10% de paládio sobre carbono (30 mg). A mistura reacional foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 60 minutos a 100°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e lavada com etanol. O filtrado foi concentrado em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (33 mg).

MS: APCI(+ve) 488 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,44 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,53 (1H, t), 7,49 (1H, d), 7,24 - 7,18 (1H, m), 7,14 - 7,11 (1H, m), 6,99 (1H, d), 6,91 - 6,86 (1H, m), 6,81 (1H, d), 6,70 (1H, d), 4,57 (1H, dd), 4,48 (1H, dd), 4,12 (2H, t), 2,89 - 2,81 (3H, m), 2,59 - 2,53 (4H, m), 2,12 (3H, s), 1,71 - 1,65 (4H, m), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)

Exemplo 101

trifluoroacetato de N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(R)-fenil-4-piperidinilmetil]amino]-1(2H)-pirazinil]-benzamida



a) éster fenilmetílico de ácido 4-[(R)-[(R)-(1,1-Dimetiletil)sulfinil]amino]fenilmetil]-1-piperidinacarboxílico

[00341] Uma mistura de éster benzílico de ácido 4-formil-piperidina-1-carboxílico (0,96 g), (R)-2-metil-2-propanossulfinamida (0,51 g), sulfato de cobre anidro (II) (1,5 g) e diclorometano (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 48 horas. Sulfato de cobre (II) foi filtrado e o filtrado concentrado. O resíduo foi tratado com diclorometano seco

(15 mL) e resfriado para -78°C. Uma solução de brometo de fenilmagnésio em éter dietílico (3M, 4 mL) foi adicionada em gotas. A mistura foi lentamente aquecida para 0°C, em seguida extinta com solução de NH₄Cl aquosa saturada. A mistura foi agitada durante 15 minutos e extraída em diclorometano. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado (Cromatografia de SiO₂ eluindo com *iso-hexano*: acetato de etila (0-100%)) para fornecer o composto do título (623 mg).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz) 7,38-7,27 (8H, m), 7,22 (2H, m), 5,08 (2H, s), 4,29-4,13 (3H, m), 3,41 (1H, d), 2,87-2,58 (2H, m), 2,04 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,23 (9H, s), 1,20-1,01 (2H, m).

b) éster fenilmetílico de ácido 4-[(*R*)-Aminofenilmetil]-1-piperidina-carboxílico

[00342] Uma mistura de éster fenilmetílico de ácido 4-[(*R*)-[(*R*)-(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]fenilmetil]-1- piperidinacarboxílico (0,59 g), metanol (5 mL) e cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4M, 5mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos, em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído em diclorometano (2 mL) e triturado com éter dietílico para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (470 mg).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,56 (2H, d), 7,51-7,26 (10H, m), 5,05 (2H, s), 4,13-4,01 (2H, m), 3,92 (1H, d), 2,90-2,59 (2H, m), 2,02 (1H, m), 1,92 (1H, m), 1,18 (2H, m), 1,00 (1H, m).

c) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(*R*)-fenil-4-piperidinilmetil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

[00343] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,1 g) em tetra-hidrofurano (1,5 mL) dentro de um frascote de micro-ondas foram adicionados *N,N*-di-isopropiletilamina (130 µL) e éster fenilmetílico

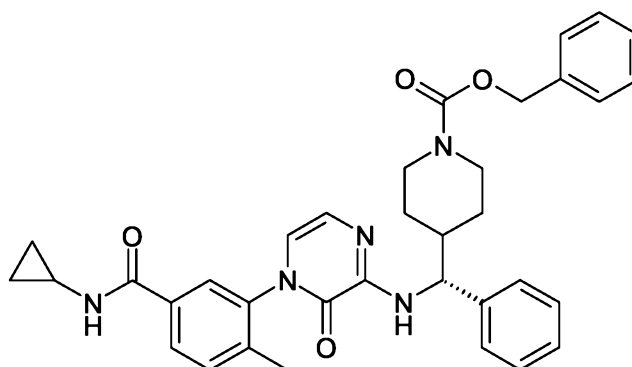
de ácido 4-[(*R*)-aminofenilmetil]-1-piperidinacarboxílico (98 mg). A reação foi aquecida a 110°C durante 60 minutos dentro de um micro-ondas. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente antes da adição de ciclopropilamina (0,13 mL) e brometo de ciclopentilmagnésio (2M em éter dietílico, 1 mL) em gotas. Após agitar durante 30 minutos, etanol (1 mL) foi adicionado seguido por acetato de etila. O solvente foi lavado com água, e salmoura, em seguida secado (Na₂SO₄), filtrado e o solvente removido. O produto foi dissolvido em t-butanol (2 mL) seguido pela adição de 1,4-ciclo-hexadieno (1 mL) e 10% de paládio sobre carbono (30 mg). A mistura reacional foi aquecida dentro de um micro-ondas a 120°C durante 30 minutos, resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e purificada por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de ácido trifluoroacético:acetonitrila) para fornecer *N*-ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[(*R*)-fenil-4-piperidinilmetil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida (58 mg) e éster fenílico de ácido 4-[(*R*)-[[4-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-di-hidro-3-oxopirazinil]amino]fenilmetil]-1-piperidinacarboxílico (19 mg).

MS: APCI(+ve) 458 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,46 (0,5H, d), 8,36 (0,5H, d), 7,89 – 7,83 (2H, m), 7,71 (1H, dd), 7,51 – 7,43 (3H, m), 7,37 – 7,31 (2H, m), 7,28 – 7,23 (1H, m), 6,83 – 6,80 (1H, m), 6,72 – 6,68 (1H, m), 4,86 – 4,79 (1H, m), 3,37 – 3,29 (1H, m), 3,24 – 3,17 (1H, m), 2,89 – 2,70 (3H, m), 2,29 – 2,18 (1H, m), 2,13 (1,5H, s), 2,10 – 2,00 (1H, m), 2,04 (1,5H, s), 1,45 – 1,22 (4H, m), 0,72 – 0,63 (2H, m), 0,58 – 0,49 (2H, m).

Exemplo 102

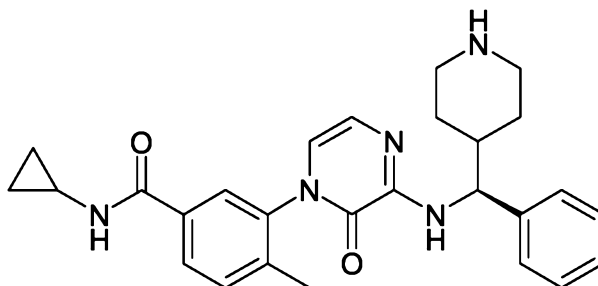
éster fenilmetílico de ácido 4-[(*R*)-[[4-[5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-di-hidro-3-oxopirazinil]amino]fenilmetil]-1-piperidinacarboxílico



[00344] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-(3,5-di-bromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,1g) em THF anidro (2 mL) dentro de um frascote de micro-ondas foram adicionados trietilamina (100 μ L) e éster fenilmetílico de ácido 4-[(*R*)-aminofenilmetil]-1-piperidinacarboxílico (Exemplo 101b, 98mg). A reação foi aquecida dentro de um micro-ondas a 120°C durante 60 minutos antes de resfriar para a temperatura ambiente e adicionando ciclopropilamina (150 μ L) e brometo de ciclopentilmagnésio (2M em éter dietílico, 0,75 mL) em porções após agitar durante 30 minutos, etanol (2 mL) foi adicionado seguido pela adição de formiato de amônio (0,3 g) e 10% de paládio sobre carbono (30 mg). A mistura foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 180 minutos a 100°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e lavada com etanol. O filtrado foi concentrado em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título (19 mg).

MS: APCI(+ve) 592 ($M+H^+$).

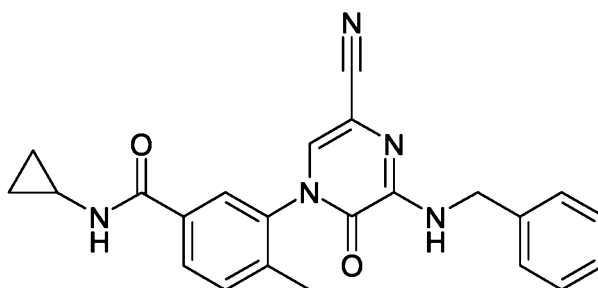
1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,46 (0,5H, d), 8,36 (0,5H, d), 7,86 - 7,82 (1H, m), 7,80 - 7,71 (2H, m), 7,49 - 7,42 (3H, m), 7,36 - 7,29 (7H, m), 7,26 - 7,20 (1H, m), 6,81 - 6,78 (1H, m), 6,67 - 6,63 (1H, m), 5,50 (2H, s), 4,82 - 4,73 (1H, m), 4,12 - 4,0 (1H, m), 4,0 - 3,90 (1H, m), 2,90 - 2,75 (1H, m), 2,20 - 2,10 (1H, m), 2,13 (1,5H, s), 2,04 (1,5, s), 2,00 - 1,88 (1H, m), 1,23 - 1,00 (4H, m), 0,7 - 0,64 (2H, m), 0,57 - 0,51 (2H, m).

Exemplo 103**Trifluoroacetato de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[*(S)*-fenil-4-piperidinilmetil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**

[00345] O composto do título foi preparado e purificado em concordância com Exemplo 101 **usando** (*S*)-2-metil-2-propanossulfonamida.

MS: APCI(+ve) 458 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,46 (0,5H, d), 8,36 (0,5H, d), 7,91 - 7,84 (2H, m), 7,71 (1H, dd), 7,51 - 7,43 (3H, m), 7,37 - 7,30 (2H, m), 7,29 - 7,22 (1H, m), 6,82 - 6,80 (1H, m), 6,72 - 6,68 (1H, m), 4,86 - 4,80 (1H, m), 3,38 - 3,29 (1H, m), 3,25 - 3,17 (1H, m), 2,89 - 2,70 (3H, m), 2,30 - 2,18 (1H, m), 2,13 (1,5H, s), 2,04 (1,5H, s), 2,10 - 2,00 (1H, m), 1,43 - 1,21 (4H, m), 0,73 - 0,63 (2H, m), 0,58 - 0,49 (2H, m).

Exemplo 104**3-[5-Ciano-2-oxo-3-[(fenilmetil)amino]-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida**

[00346] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,4 g) em tetra-hidrofurano (2 mL) dentro de um frascote de micro-ondas foram adicionadas *N,N*-di-isopropiletilamina (330 µL) e benzenometanamina

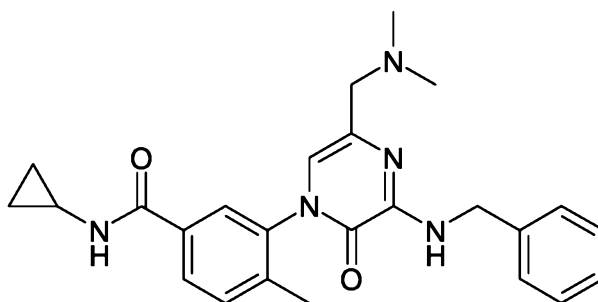
(150 μ L). A reação foi agitada durante a noite antes da adição de ciclopropilamina (0,5 mL) e brometo de ciclopentilmagnésio (2M em éter di-
 etílico, 3 mL) em gotas. A reação foi agitada durante 30 minutos antes de etanol (2 mL) ser adicionado seguido por cloreto de amônio. A solu-
 ção foi extraída com acetato de etila e os orgânicos foram lavados com salmoura, secados (Na_2SO_4), filtrados e o solvente removido para for-
 necer a amida como um sólido (543 mg). *N,N*-dimetilformamida (8 mL),
 tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (50 mg) e cianeto de zinco (421 mg)
 foram adicionados e a reação foi aquecida dentro de um micro-ondas a
 170°C durante 10 minutos. A reação foi resfriada para a temperatura
 ambiente. Água foi adicionada e a mistura extraída com acetato de etila.
 Os orgânicos reunidos foram lavados com salmoura, secados (Na_2SO_4),
 filtrados e o solvente removido para fornecer o composto do título (570
 mg).

MS: APCI(+ve) 400 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,50 (1H, t), 8,42 (1H, d),
 7,87 (1H, dd), 7,81 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,37 - 7,31 (4H,
 m), 7,29 - 7,23 (1H, m), 4,62 - 4,55 (1H, m), 4,52 - 4,44 (1H, m), 2,88 -
 2,81 (1H, m), 2,14 (3H, s), 0,73 - 0,67 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)

Exemplo 105

***N*-Ciclopropil-3-[5-[(dimetilamino)metil]-2-oxo-3-[(fenilme-
 til)amino]-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida**



[00347] A uma solução agitada de 3-[5-ciano-2-oxo-3-[(fenilme-
 til)amino]-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (Exemplo
 104, 100 mg) em metanol (2 mL) foi adicionado cloreto de cobalto (II)

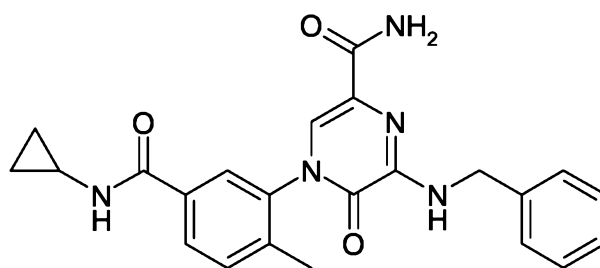
(119 mg) seguido por boroidreto de sódio (95 mg) em porções. Após 15 minutos 37% de solução de formaldeído (0,5 mL) e triacetoxiboroidreto de sódio (150 mg) foram adicionados e a reação agitada durante a noite. Água (5 mL) foi adicionada à reação e a mistura foi extraída com diclorometano. Os orgânicos reunidos foram lavados com salmoura, secados (Na_2SO_4), filtrados e o solvente removido. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título (24 mg).

MS: APCI(+ve) 432 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,43 (1H, d), 7,88 - 7,81 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,38 - 7,34 (2H, m), 7,33 - 7,28 (2H, m), 7,25 - 7,19 (1H, m), 6,56 (1H, s), 4,59 (1H, dd), 4,47 (1H, dd), 3,13 (2H, d), 2,88 - 2,80 (1H, m), 2,15 (6H, s), 2,11 (3H, s), 0,71 - 0,65 (2H, m), 0,57 - 0,53 (2H, m)

Exemplo 106

4-[5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-4,5-di-hidro-5-oxo-6-[(fenilmetil)amino]- 2-pirazinacarboxamida



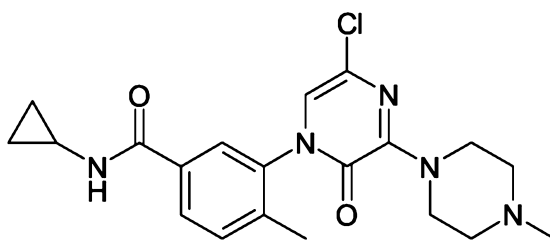
[00348] A uma solução agitada de 3-[5-ciano-2-oxo-3-[(fenilmetil)amino]-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (Exemplo 104, 100 mg) em metanol (1 mL) foi adicionada solução de amônia concentrada (1 mL) seguida por 30% de solução de peróxido de hidrogênio (1 mL). Após 12 horas, água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. Os orgânicos reunidos foram lavados com salmoura, secados (MgSO_4), filtrados e o solvente removido. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título (31 mg).

MS: APCI(+ve) 418 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,44 (1H, d), 8,19 (1H, t), 7,86 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,45 - 7,40 (3H, m), 7,32 (2H, td), 7,26 - 7,21 (2H, m), 4,72 (1H, dd), 4,57 (1H, dd), 2,88 - 2,80 (1H, m), 2,11 (3H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,57 - 0,53 (2H, m).

Exemplo 107

3-[5-Cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



a) éster metílico

de ácido 3-(3,5-Dicloro-2-oxo-1(2H)-pirazinil)-4-metil-benzoico

[00349] Ao éster metílico de ácido 3-[(cianometil)amino]-4-metil-benzoico (Exemplo 1a, 1,2 g) foram adicionados 1,2-diclorobenzeno (20 mL) e cloreto de oxalila (3 mL). A reação foi aquecida a 100°C durante quatro horas antes de os voláteis serem removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado (Cromatografia de SiO₂ eluindo com diclorometano) para fornecer o composto do subtítulo (800 mg).

MS: APCI(+ve) 313 (M+H⁺).

b) éster metílico de ácido 3-[5-Cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico

[00350] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-(3,5-dicloro-2-oxo-1(2H)-pirazinil)-4-metil-benzoico, (Exemplo 107a, 250 mg) em acetonitrila (5 mL) foi adicionada 1-metil-piperazina (0,2 mL). Após 12 horas, a mistura reacional foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com diclorometano, lavado com NaHCO₃ aquoso saturado, seco (MgSO₄), filtrado e o solvente removido para fornecer o composto do subtítulo.

MS: APCI(+ve) 377 (M+H⁺).

c) 3-[5-Cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

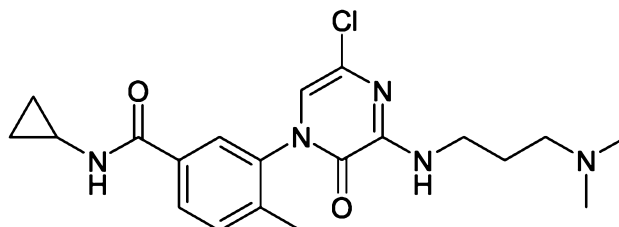
[00351] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-[5-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Exemplo 107b) em tetra-hidrofurano (6 mL) sob nitrogênio foi adicionada ciclopropilamina (0,15 mL) seguido por cloreto de iso-propilmagnésio (2M em tetra-hidrofurano, 0,8 mL), em porções. Após 1 hora, NH₄Cl aquoso saturado foi adicionado e a mistura extraída em acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados (MgSO₄), filtrados e o solvente removido em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título (35 mg).

MS: APCI(+ve) 402 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,42 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,18 (1H, s), 3,88 - 3,74 (4H, m), 2,88 - 2,80 (1H, m), 2,43 - 2,36 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,12 (3H, s), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m).

Exemplo 108

3-[5-Cloro-3-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



[00352] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-(3,5-dicloro-2-oxo-1(2H)-pirazinil)-4-metil-benzoico (Exemplo 107a, 200 mg) em tetra-hidrofurano (3 mL) foi adicionada N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (90 µL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. Ciclopropilamina (220 µL) foi adicionada seguida pela adição

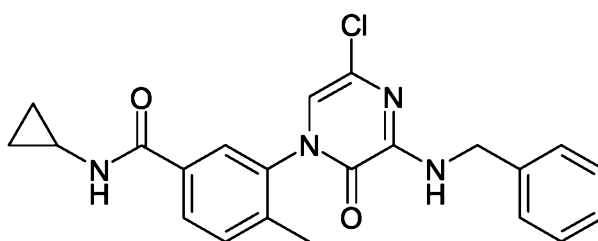
de cloreto de iso-propilmagnésio (2M em tetra-hidrofurano, 1 mL) em porções. A mistura reacional foi agitada durante 60 minutos e cloreto de iso-propilmagnésio (2M em tetra-hidrofurano, 1 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada durante mais 30 minutos e NH_4Cl aquoso saturado foi adicionado. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila. O orgânico misto foi lavado com salmoura e secado (MgSO_4), filtrado e o solvente removido. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) forneceu o composto do título (149 mg).

MS: APCI(+ve) 404 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 8,43 (1H, d), 8,03 (1H, t), 7,85 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,48 (1H, d), 6,89 (1H, s), 3,41 - 3,26 (2H, m), 2,89 - 2,81 (1H, m), 2,27 (2H, t), 2,14 (6H, s), 2,12 (3H, s), 1,71 (2H, quintet), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m)

Exemplo 109

3-[5-Cloro-2-oxo-3-[(fenilmetil)amino]-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



[00353] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,2 g) em tetra-hidrofurano (3 mL) dentro de um frascote de micro-ondas foram adicionadas trietilamina (76 μL) e benzilamina (64 mg). A reação foi agitada durante a noite antes da adição de ciclopropilamina (0,22 mL) e cloreto de iso-propilmagnésio (2M em tetra-hidrofurano, 1,5 mL) em gotas. Após agitar durante 30 minutos, etanol (2 mL), ácido fórmico (0,4 mL) e 10% de paládio sobre carbono (30 mg) foram adicionados. A mis-

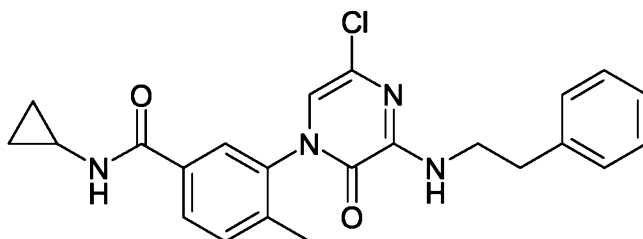
tura reacional foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 60 minutos a 110°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e lavada com etanol. O filtrado foi concentrado em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título (80 mg).

MS: APCI(+ve) 409 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,47 - 8,39 (2H, m), 7,86 (1H, dd), 7,78 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,37 - 7,31 (4H, m), 7,28 - 7,22 (1H, m), 6,94 (1H, s), 4,52 (2H, ddd), 2,88 - 2,80 (1H, m), 2,13 (3H, s), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,57 - 0,53 (2H, m).

Exemplo 110

3-[5-Cloro-2-oxo-3-[(2-feniletil)amino]-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



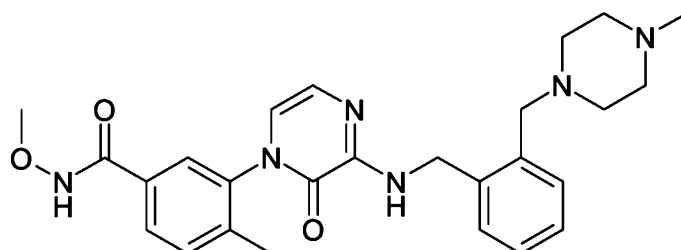
[00354] O composto do título foi preparado e purificado em concordância ao Exemplo 109.

MS: APCI(+ve) 423 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300MHz) 8,43 (1H, d), 7,94 - 7,82 (2H, m), 7,76 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,35 - 7,18 (5H, m), 6,92 (1H, d), 3,64 - 3,46 (2H, m), 2,96 - 2,80 (3H, m), 2,12 (3H, s), 0,74 - 0,63 (2H, m), 0,61 - 0,50 (2H, m).

Exemplo 111

N-Metóxi-4-metil-3-[3-[[[2-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



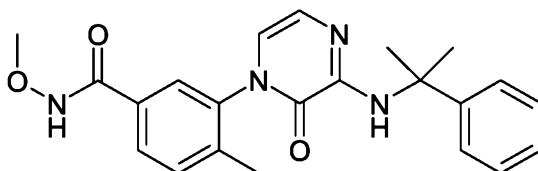
[00355] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-(3,5-di-bromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,1 g) em tetra-hidrofurano (2 mL) em um frascote de microondas foram adicionadas trietilamina (250 μ L) e 2-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-benzenometanamina (90 mg). A reação foi agitada durante a noite antes da adição de cloridrato de *O*-metil-hidroxilamina (83 mg) e brometo de ciclopentil-magnésio (2M em éter dietílico, 2 mL) em gotas. Após agitar durante 60 minutos, etanol (2 mL) foi adicionado seguido pela adição de formiato de amônio (0,4 g) e 10% de paládio sobre carbono (40 mg). A mistura reacional foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 30 minutos a 100°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e lavada com etanol. O filtrado foi concentrado em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de ácido trifluoroacético:acetonitrila) produziu o composto do título (13 mg).

MS: APCI(+ve) 477 ($M+H^+$).

1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 7,77 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,33 – 7,27 (3H, m), 6,90 (1H, d), 6,75 (1H, d), 4,72 (1H, d), 4,62 (1H, d), 3,80 – 3,69 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,44 – 3,25 (4H, m), 2,70 (3H, s), 2,50 – 2,35 (2H, m), 2,12 (3H, s).

Exemplo 112

***N*-Metóxi-4-metil-3-[3-[(1-metil-1-feniletil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



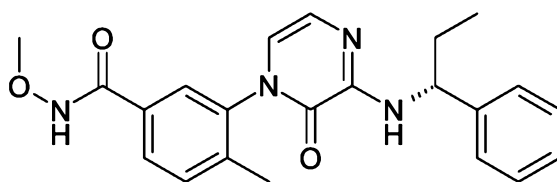
[00356] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-(3,5-di-bromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,1 g) em tetra-hidrofurano (1 mL) dentro de um frascote de micro-ondas foram adicionadas trietilamina (38 μ L) e α,α -dimetil-benzenometanamina (74 mg). A reação foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 120 minutos a 120°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente e a adição de cloridrato de *O*-metil-hidroxilamina (83 mg) e brometo de ciclopentilmagnésio (2M em éter dietílico, 2 mL) adicionados em gotas. Após agitar durante 30 minutos, etanol (2 mL) foi adicionado seguido pela adição de formiato de amônio (0,4 g) e 10% de paládio sobre carbono (40 mg). A mistura reacional foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 120 minutos a 80°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e lavada com etanol. O filtrado foi concentrado em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (40 mg).

MS: APCI(+ve) 393 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 11,78 (1H, s), 7,79 (1H, dd), 7,67 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,41 - 7,37 (2H, m), 7,34 - 7,27 (2H, m), 7,21 - 7,16 (1H, m), 6,93 (1H, s), 6,67 (2H, s), 3,70 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,76 (3H, s), 1,73 (3H, s).

Exemplo 113

trifluoroacetato de *N*-Metóxi-4-metil-3-[2-oxo-3-[(1*R*)-1-fenilpropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida



[00357] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-(3,5-di-bromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,2 g) em tetra-hidrofurano (2 mL) dentro de um frascote de micro-ondas foram

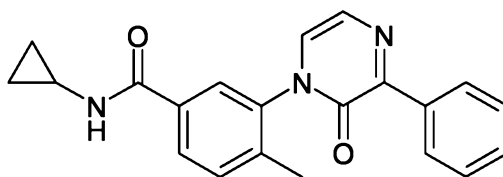
adicionadas trietilamina (80 μ L) e α -etil-(αR)-benzenometanamina (74 mg). A reação foi agitada durante 12 horas e formiato de amônio (0,3 g), 10% de paládio sobre carbono (30 mg) e etanol (3 mL) foram adicionados. A mistura reacional foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 30 minutos a 70°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e lavada com etanol. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi tratado com acetato de etila e lavado com água. A fase orgânica foi concentrada e o resíduo apreendido em tetra-hidrofurano (5 mL) e cloridrato de O-metil-hidroxilamina (166 mg) foi adicionado seguido por adição em gotas de brometo de ciclopentilmagnésio (2M em éter dietílico, 4 mL). Após 30 minutos, NH_4Cl aquoso saturado foi adicionado e a mistura extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi concentrada em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de ácido trifluoroacético:acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (137 mg).

MS: APCI(+ve) 393 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 11,84 - 11,71 (1H, m), 7,78 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,52 (2H, t), 7,46 - 7,41 (2H, m), 7,35 - 7,30 (2H, m), 7,26 - 7,21 (1H, m), 6,82 - 6,79 (1H, m), 6,73 - 6,70 (1H, m), 4,90 (1H, q), 3,71 (1,5H, s), 3,68 (1,5H, s), 2,15 (1,5H, s), 2,09 (1,5H, s), 2,03 - 1,95 (1H, m), 1,90 - 1,78 (1H, m), 0,87 (3H, t).

Exemplo 114

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-3-fenil-1(2*H*)-pirazinil)-benzamida**



[00358] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-(3,5-di-bromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,2 g) em tetra-hidrofurano (2 mL) e água (1 mL) foram adicionados ácido fenil-

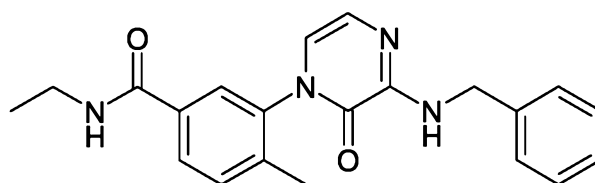
borônico (61 mg), carbonato de sódio (105 mg) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (20 mg). Os reagentes foram aquecidos dentro de um micro-ondas a 120°C durante 30 minutos. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente, ácido fenilborônico (30 mg) adicionado e em seguida aquecido dentro de um micro-ondas a 80°C durante 40 minutos. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente seguida pela adição de formiato de amônio (0,4 g), 10% de paládio sobre carbono (30 mg), ácido fórmico (0,2 mL) e etanol (1 mL). A mistura reacional foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 60 minutos a 100°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente. Água foi adicionada e a mistura extraída com acetato de etila. O orgânico misto foi lavado com água, secado (Na_2SO_4), filtrado e concentrado. O produto foi apreendido em tetra-hidrofurano (4 mL) seguido pela adição de ciclopropilamina (0,22 mL) e brometo de ciclopentilmagnésio (2M em éter dietílico, 1,5 mL) em gotas. Após agitar durante 60 minutos, etanol (2 mL) foi adicionado e a mistura foi purificada por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) para fornecer o composto do título como um sólido (20 mg).

MS: APCI(+ve) 346 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 8,46 (1H, d), 8,30 - 8,24 (2H, m), 7,90 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,48 - 7,44 (3H, m), 2,89 - 2,82 (1H, m), 2,16 (3H, s), 0,72 - 0,67 (2H, m), 0,59 - 0,54 (2H, m).

Exemplo 115

N-Etil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(fenilmetil)amino]-1(2H)-pirazinil]-benzamida



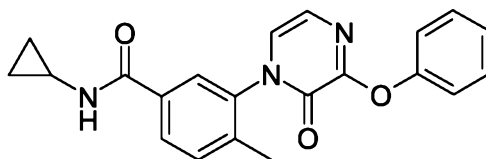
[00359] O composto do título foi preparado e purificado em concordância ao Exemplo 1c usando benzilamina e etilamina (2M em tetra-hidrofurano).

MS: APCI(+ve) 363 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,47 (1H, t), 7,92 (1H, t), 7,88 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,36 - 7,29 (4H, m), 7,25 - 7,20 (1H, m), 6,83 (1H, d), 6,71 (1H, d), 4,59 (1H, dd), 4,49 (1H, dd), 3,30 - 3,24 (2H, m), 2,12 (3H, s), 1,11 (3H, t).

Exemplo 116

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-3-fenóxi-1(2*H*)-pirazinil)-benzamida**



[00360] Uma mistura de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 204 mg), fenol (206 mg), *N,N*-di-isopropiletilamina (0,3 mL) e tetra-hidrofurano (1 mL) foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 60 minutos a 140°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi transferida para uma mistura de paládio sobre carbono (10%, 38 mg) e tetra-hidrofurano (1 mL). 1,4-Ciclo-hexadieno (1 mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida sob atmosfera de nitrogênio dentro de um micro-ondas durante 10 minutos a 90°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e concentrada. O resíduo foi tratado com tetra-hidrofurano (10 mL), água (2 mL) e hidróxido de lítio (193 mg). A mistura foi agitada durante 2 horas, diluída com acetato de etila, lavada com ácido clorídrico a 2M e água. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄) e concentrada. O sólido foi lavado com pequena quantidade de éter di-etílico e tratado com diclorometano (3 mL) em seguida *N,N*-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de oxalila (0,05 mL) foram adicionados. A mistura foi agitada até o sólido desaparecer e a solução de cloreto de

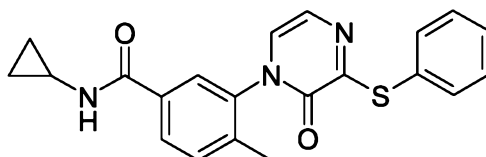
ácido foi transferida para uma solução de ciclopropilamina (0,3 mL) em diclorometano (5 mL). A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos em seguida diluída com acetato de etila (50 mL). A mistura foi lavada com ácido clorídrico a 2M e duas vezes com água. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4) e concentrada em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (70 mg).

MS: APCI(+ve) 362 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (CDCl_3 , 400MHz) 7,74 (1H, dd), 7,65 (1H, d), 7,44 (3H, m), 7,27 (3H, m), 6,85 (1H, d), 6,80 (1H, d), 6,28 (1H, br s), 2,90 (1H, m), 2,28 (3H, s), 0,62 (2H, m), 0,88 (2H, m).

Exemplo 117

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(feniltio)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



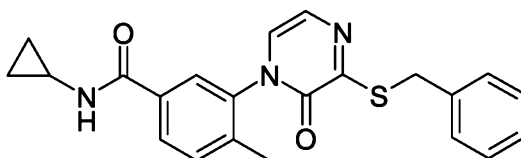
[00361] Uma mistura de *N*-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-3-fenóxi-1(2*H*)-pirazinil)-benzamida (Exemplo 116, 55 mg), benzenotiol (0,1 mL) e THF (1 mL) foi aquecida sob uma atmosfera de nitrogênio dentro de um micro-ondas durante 90 minutos a 120°C. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (32 mg).

MS: APCI(+ve) 378 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (CDCl_3 , 400MHz) 7,74 (1H, dd), 7,61 (3H, m), 7,47 (3H, m), 7,41 (1H, d), 7,15 (1H, d), 6,81 (1H, d), 6,30 (1H, s), 2,88 (1H, m), 2,23 (3H, s), 0,86 (2H, m), 0,60 (2H, m).

Exemplo 118

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(feniltio)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



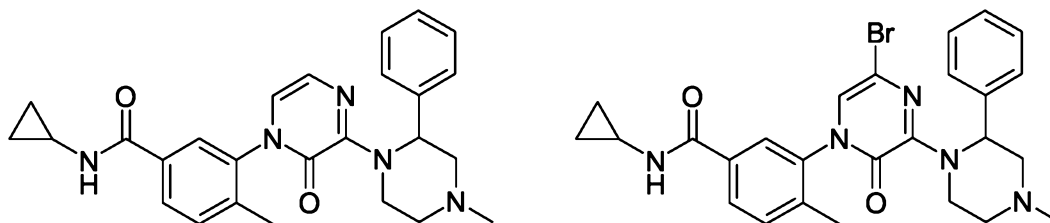
[00362] Uma solução de cloreto de iso-propilmagnésio (2M em tetra-hidrofurano, 0,5 mL) foi adicionada à mistura agitada de *N*-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-3-fenóxi-1(2*H*)-pirazinil)-benzamida (Exemplo 116, 45 mg), benziltiol (0,2 mL) e tetra-hidrofurano (0,5 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 36 horas. NH₄Cl sólido e água foram adicionados e a mistura extraída em acetato de etila. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (8 mg).

MS: APCI(+ve) 392 (M+H⁺).

¹H RMN δ (CDCl₃, 300MHz) 7,72 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,35 (7H, m), 6,81 (1H, d), 6,31 (1H, s), 4,34 (2H, m), 2,86 (1H, m), 2,19 (3H, s), 0,83 (2H, m), 0,57 (2H, m).

Exemplos 119 e 120

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(4-metil-2-fenil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida (Exemplo 119) e 3-[5-bromo-3-(4-metil-2-fenil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (Exemplo 120).**



[00363] Uma mistura de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 115 mg), 1-metil-3-fenil-piperazina (77 mg), *N,N*-di-isopropiletilamina (0,1 mL) e tetra-hidrofurano (1 mL) foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 30 minu-

tos a 100°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi transferida para uma mistura de paládio sobre carbono (10%, 50 mg) e tetra-hidrofurano (1 mL) e 1,4-ciclo-hexadieno (1mL) foi adicionado. A mistura foi aquecida sob atmosfera de nitrogênio dentro de um micro-ondas durante 2,5 horas a 120°C. Mais porção de paládio sobre carbono (50 mg) em tetra-hidrofurano (1 mL) foi adicionada e a mistura foi aquecida durante 1 hora a 120°C. Após resfriamento, ciclopropilamina (0,3 mL) foi adicionada seguida por adição em gotas de uma solução de cloreto de iso-propilmagnésio (2M em tetra-hidrofurano, 2,5 mL). A mistura foi agitada durante 10 minutos e extinta com NH₄Cl aquoso saturado e extraída em acetato de etila. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) forneceu *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-metil-3'-oxo-2-fenil-3,4,5,6-tetra-hidro-2*H*,3'*H*-[1,2']bipirazinil-4'-il)-benzamida (49 mg) e 3-(6'-Bromo-4-metil-3'-oxo-2-fenil-3,4,5,6-tetra-hidro-2*H*,3'*H*-[1,2']bipirazinil-4'-il)-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (8 mg).

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(4-metil-2-fenil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**

MS: APCI(+ve) 444 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,45 (1H, m), 7,88-7,83 (1H, m), 7,75 e 7,71 (1H, 2 x d), 7,52 - 7,42 (3H, m), 7,37 - 7,28 (2H, m), 7,25 - 7,16 (1H, m), 6,98 (2H, s), 6,17 e 6,07 (1H, 2 x br s), 3,27 - 3,10 (1H, m), 2,90 - 2,70 (2H, m), 2,48 - 2,37 (2H, m), 2,20 (3H, m), 2,15 (2H, m), 2,11 e 2,04 (3H, 2 x s), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m).

3-[5-Bromo-3-(4-metil-2-fenil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida

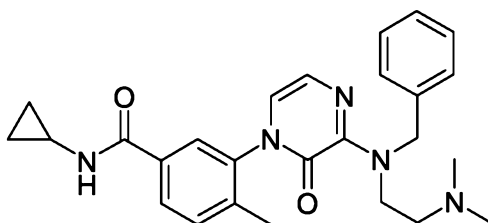
MS: APCI(+ve) 522 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,42 (1H, m), 7,85 (1H, m), 7,77 e 7,74 (1H, 2 x d), 7,52 - 7,41 (3H, m), 7,37 - 7,28 (2H, m), 7,27 -

7,19 (2H, m), 6,28 e 6,16 (1H, 2 x br s), 3,29 (3H, s), 3,18 - 3,03 (1H, m), 2,89 - 2,72 (2H, m), 2,48 - 2,36 (1H, m), 2,20 (3H, m), 2,15 e 2,07 (3H, 2 x s), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m).

Exemplo 121

***N*-Ciclopropil-3-[3-[[2-(dimetilamino)etil](fenilmetil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida**



a) éster metílico de ácido 3-[3-[[2-(Dimetilamino)etil](fenilmetil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico

[00364] Uma mistura de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 129 mg), *N*-benzil-*N,N*-dimetiletenodiamina (0,1 mL), *N,N*-di-isopropiletilamina (0,1 mL) e tetra-hidrofurano (1 mL) foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 15 minutos a 100°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi transferida para uma mistura de paládio sobre carbono (10%, 50 mg) e tetra-hidrofurano (1 mL) e 1,4-ciclo-hexadieno (1 mL) foi adicionado. A mistura foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 60 minutos a 120°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (50 mg).

¹H RMN δ (CDCl₃, 300MHz) 8,00 (1H, dd), 7,90 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,35 - 7,17 (5H, m), 6,96 (1H, d), 6,50 (1H, d), 5,16 (1H, d), 4,97 (1H, d), 3,97 - 3,84 (4H, m), 3,90 (3H, m), 3,71 (1H, m), 2,55 (2H, m), 2,22 (6H, s), 2,20 (3H, s).

b) *N*-Ciclopropil-3-[3-[[2-(dimetilamino)etil](fenilmetil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

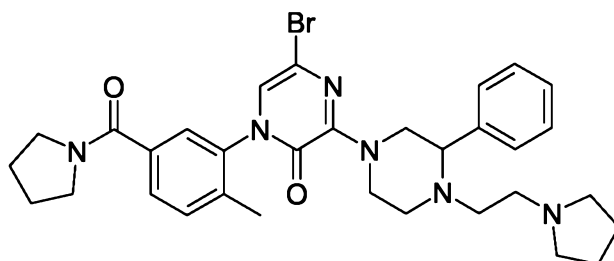
[00365] Uma mistura de éster metílico de ácido 3-{3-[benzil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il}-4-metil-benzoico (Exemplo 121a, 50 mg), ciclopropilamina (1 mL) e água (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 dias. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (10 mg).

MS: APCI(+ve) 446 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300MHz) 8,52 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,74 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,38 - 7,19 (5H, m), 6,93 (1H, m), 6,86 (1H, m), 5,10 (1H, d), 4,84 (1H, d), 3,85 (1H, m), 3,58 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,10 (6H, s), 2,08 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m).

Exemplo 122

1-[3-[5-Bromo-2-oxo-3-[3-fenil-4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperazinil]-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzoil]-pirrolidina



[00366] Uma mistura de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 200 mg), 2-fenilpiperazina (100 mg), *N,N*-di-isopropiletilamina (0,1 mL) e tetra-hidrofurano (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. 1,2-Dibromoetano (0,2 mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 2 horas a 120°C. A mistura foi extinta com NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. Pirrolidina (0,4 mL) foi adicionada e a mistura foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 15 minutos a 100°C. Após resfriamento a mistura foi purificada por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) para fornecer o composto do título (60 mg).

MS: APCI(+ve) 619 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 7,53 (1H, dd), 7,49 e 7,45 (1H, 2 x d), 7,45 - 7,27 (6H, m), 7,22 (1H, d), 3,49 - 3,33 (8H, m), 3,18 (1H, m), 3,09 (1H, m), 2,83 (1H, m), 2,48 - 2,30 (6H, m), 2,24 (4H, m), 2,12 e 2,08 (3H, s), 1,83 (4H, m), 1,56 (4H, m), 2,06 (1H, m).

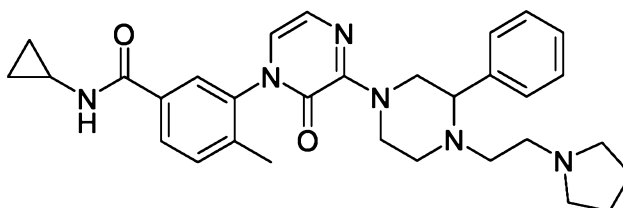
[00367] Mais eluição da coluna forneceu éster metílico de ácido 3-[5-bromo-2-oxo-3-[3-fenil-4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperazinil]-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico (50 mg) que foi usado na próxima etapa (Exemplo 123).

MS: APCI(+ve) 580 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 7,95 (1H, dd), 7,89 e 7,86 (1H, 2 x d), 7,54 (1H, t), 7,41 - 7,26 (5H, m), 7,23 (1H, d), 3,86 e 3,84 (3H, 2 x s), 3,39 - 3,27 (1H, m), 3,23 - 3,02 (2H, m), 2,83 (1H, m), 2,48 - 2,30 (6H, m), 2,24 (4H, m), 2,17 e 2,12 (3H, s), 2,06 (1H, m), 1,57 (4H, m).

Exemplo 123

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[3-fenil-4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperazinil]-1(2H)-pirazinil]-benzamida**



[00368] Uma mistura de éster metílico de ácido 3-[5-bromo-2-oxo-3-[3-fenil-4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperazinil]-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico (50 mg), formiato de amônio (322 mg), 10% de paládio sobre carbono (22 mg), *N,N*-di-isopropiletilamina (0,1 mL) e etanol (2,5 mL) foi aquecida sob uma atmosfera de nitrogênio dentro de um micro-ondas durante 30 minutos a 70°C. A mistura foi filtrada e concentrada. Ciclopropilamina (0,3 mL) e água (0,5mL) foram adicionados e a mistura foi

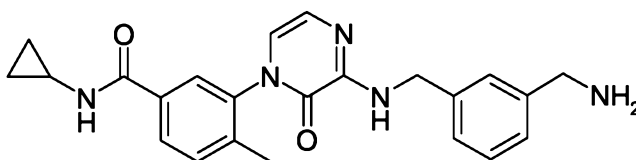
aquecida sob atmosfera de nitrogênio dentro de um micro-ondas durante 5 horas a 100°C e concentrada em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de TFA:acetonitrila) forneceu o composto do título (30 mg).

MS: APCI(+ve) 527 (M+H⁺).

¹H RMN δ (CDCl₃, 300MHz) 8,04 e 7,88 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,64 - 7,33 (6H, m), 7,02 (1H, m), 6,64 (1H, m), 6,34 (1H, s), 5,06 - 4,65 (2H, m), 3,78 (1H, m), 3,58 - 2,64 (13H, m), 2,20 e 2,17 (3H, 2 x s), 2,00 (4H, m), 0,86 (2H, m), 0,60 (2H, m).

Exemplo 124

3-[3-[[[3-(Aminometil)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



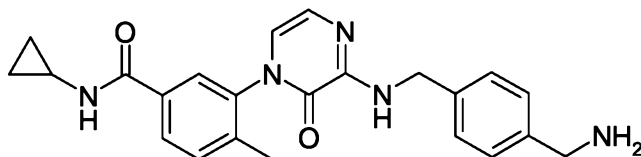
[00369] Uma mistura de éster 1,1-dimetiletilíco de ácido [[3-[[[4-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-di-hidro-3-oxopirazinil]amino]metil]fenil]metil]-carbâmico (Exemplo 51, 90 mg), diclorometano (2 mL) e ácido trifluoroacético (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, a mistura foi concentrada em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (22 mg).

MS: APCI(+ve) 404 (M+H⁺)

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,43 (1H, d), 7,86 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,29 (1H, s), 7,27 - 7,13 (3H, m), 6,83 (1H, d), 6,70 (1H, d), 4,58 (1H, dd), 4,47 (1H, dd), 3,69 (2H, s), 3,29 (2H, s), 2,84 (1H, m), 2,11 (3H, s), 0,68 (2H, m), 0,55 (2H, m).

Exemplo 125

3-[3-[[[4-(Aminometil)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



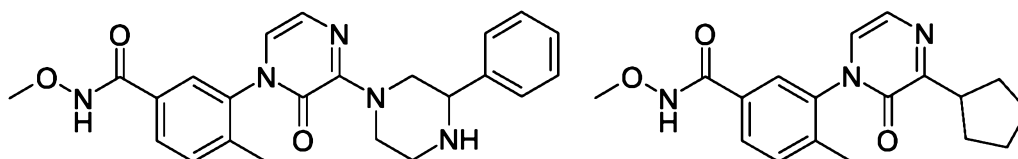
[00370] O composto do título foi preparado do Exemplo 54 usando o método descrito para o Exemplo 124.

MS: APCI(+ve) 404 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,43 (1H, d), 7,87 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,26 (4H, s), 6,82 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,55 (1H, dd), 4,45 (1H, dd), 3,67 (2H, s), 2,84 (1H, m), 2,11 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,54 (2H, m).

Exemplo 126 e Exemplo 127

N-Metóxi-4-metil-3-[2-oxo-3-(3-fenil-1-piperazinil)-1(2H)-pirazinil]-benzamida (Exemplo 126) e 3-(3-ciclopentil-2-oxo-1(2H)-pirazinil)-N-metóxi-4-metil-benzamida (Exemplo 127)



[00371] Uma mistura de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,21 g), *N,N*-di-isopropiletilamina (0,2 mL), 2-fenilpiperazina (0,12 g) e tetra-hidrofurano (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Etanol (3 mL) foi adicionado seguido por 10% de paládio sobre carbono úmido (50 mg) e formiato de amônio (0,45 g). A mistura foi agitada sob atmosfera de nitrogênio a 70°C durante 30 minutos, a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado concentrado em vácuo. O resíduo foi tratado com cloridrato de O-metil-hidroxilamina (180 mg) e tetra-hidrofurano (1 mL) seguido por adição de brometo de ciclopentilmagnésio (2M em éter dietílico, 0,8 mL). A mistura foi agitada durante 10 minutos,

extintacom NH_4Cl saturado e extraída em acetato de etila. A fase orgânica foi concentrada em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de TFA:acetonitrila) forneceu trifluoroacetato de *N*-metóxi-4-metil-3-[2-oxo-3-(3-fenil-1-piperazinil)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida (50 mg) e trifluoroacetato de 3-(3-ciclopentil-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-*N*-metóxi-4-metil-benzamida (67 mg).

trifluoroacetato de *N*-Metóxi-4-metil-3-[2-oxo-3-(3-fenil-1-piperazinil)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

MS: APCI(+ve) 420 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 11,81 (1H, s), 7,77 (1H, dd), 7,66 e 7,63 (1H, 2 x d), 7,54 - 7,46 (3H, m), 7,45 - 7,32 (3H, m), 7,08 - 7,03 (2H, m), 4,83 - 4,62 (2H, m), 4,24 (1H, s), 3,71 e 3,70 (3H, 2 x s), 3,21 - 2,99 (4H, m), 2,13 e 2,10 (3H, 2 x s).

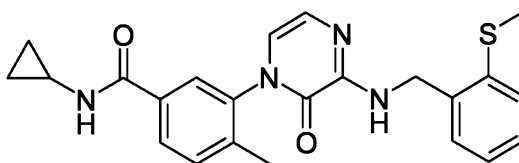
trifluoroacetato de 3-(3-Ciclopentil-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-*N*-metóxi-4-metil-benzamida

MS: APCI(+ve) 328 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 11,80 (1H, s), 7,79 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,32 (1H, d), 3,88 (1H, s), 3,70 (3H, s), 3,49 (1H, quintet), 2,09 (3H, s), 2,00 - 1,86 (2H, m), 1,84 - 1,54 (6H, m).

Exemplo 128

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[2-(metiltio)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



a) éster metílico de ácido 4-Metil-3-(2-oxo-3-fenóxi-1(2*H*)-pirazinil)-benzoico

[00372] Uma mistura de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 400 mg), fenol (400

mg), *N,N*-di-isopropiletilamina (0,4 mL) e tetra-hidrofurano (2 mL) foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 3 horas a 120°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi transferida para uma mistura de paládio sobre carbono (10%, 38 mg) e tetra-hidrofurano (1 mL). 1,4-Ciclo-hexadieno (2 mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida sob atmosfera de nitrogênio dentro de um micro-ondas durante 15 minutos a 90°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e concentrada para fornecer um produto bruto que foi usado na próxima etapa sem purificação.

b) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[2-(metiltio)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

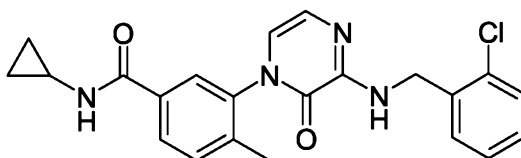
[00373] Uma mistura de éster metílico de ácido 4-metil-3-(2-oxo-3-fenóxi-2*H*-pirazin-1-il)-benzoico (Exemplo 128a, 111 mg), 2-(metiltio)-benzenometanamina (100 mg) e tetra-hidrofurano (1 mL) foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 5 horas a 120°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente. Ciclopropilamina (0,2 mL) foi adicionada seguida por adição de brometo de ciclopentilmagnésio (2M em éter dietílico, 0,8 mL). A mistura foi agitada durante 10 minutos, extinta com NH₄Cl saturado e extraída em acetato de etila. A fase orgânica foi concentrada em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (39 mg).

MS: APCI(+ve) 421 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300MHz) 8,45 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 7,80 - 7,73 (2H, m), 7,50 (1H, d), 7,33 - 7,22 (2H, m), 7,19 - 7,08 (2H, m), 6,81 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,57 (1H, dd), 4,46 (1H, dd), 2,91 - 2,80 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,13 (3H, s), 0,70 (2H, m), 0,57 (2H, m).

Exemplo 129

3-[3-[[2-(Clorofenil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida



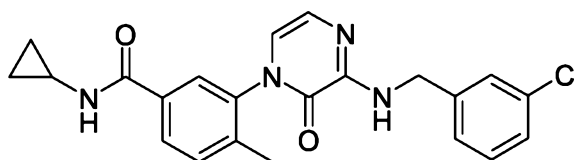
[00374] O composto do título foi preparado de éster metílico de ácido 4-metil-3-(2-oxo-3-fenóxi-1(2*H*)-pirazinil)-benzoico (Exemplo 128a) e 2-clorobenzenometanamina usando o método descrito para o Exemplo 128.

MS: APCI(+ve) 409 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,45 (1H, d), 7,92 (1H, t), 7,88 (1H, dd), 7,78 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,45 (1H, m), 7,34 - 7,24 (3H, m), 6,81 (1H, d), 6,74 (1H, d), 4,65 (1H, dd), 4,55 (1H, dd), 2,86 (1H, m), 2,14 (3H, s), 0,70 (2H, m), 0,56 (2H, m).

Exemplo 130

3-[3-[(3-Clorofenil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida



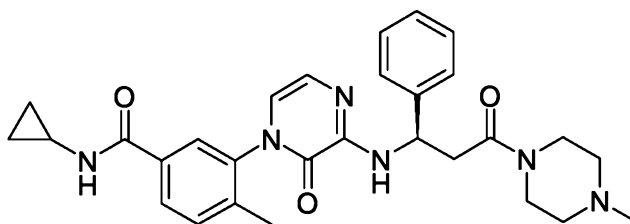
[00375] O composto do título foi preparado de éster metílico de ácido 4-metil-3-(2-oxo-3-fenóxi-1(2*H*)-pirazinil)-benzoico (Exemplo 128a) e 3-clorobenzenometanamina usando o método descrito para o Exemplo 128.

MS: APCI(+ve) 409 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,43 (1H, d), 8,03 (1H, t), 7,87 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,39 - 7,36 (1H, m), 7,34 (1H, d), 7,32 - 7,26 (2H, m), 6,82 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,58 (1H, dd), 4,48 (1H, dd), 2,85 (1H, m), 2,11 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,55 (2H, m).

Exemplo 131

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[(1*R*)-3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxo-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida



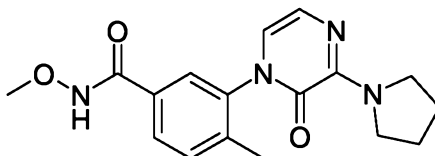
[00376] Uma solução de cloreto de iso-propilmagnésio (2M em tetra-hidrofurano, 1,3 mL) foi adicionada à mistura agitada de ácido éster 1,1-dimetiletílico de ácido (βR)- β -[[4-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metil-fenil]-3,4-dii-hdro-3-oxopirazinil]amino]-benzenopropanoico (Exemplo 87, 100 mg), 1-metilpiperazina (0,2 mL) e tetra-hidrofurano (2 mL). A mistura reacional foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 20 minutos a 60°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente e extinta com NH_4Cl aquoso saturado. A mistura foi extraída em acetato de etila. A fase orgânica foi concentrada em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (60 mg).

MS: APCI(+ve) 415 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,44 e 8,39 (1H, 2 x d), 7,91 - 7,83 (2H, m), 7,74 e 7,72 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,43 - 7,36 (2H, m), 7,31 e 7,30 (2H, 2 x t), 7,25 - 7,18 (1H, m), 6,797 e 6,794 (1H, 2 x d), 6,683 e 6,679 (1H, 2 x d), 5,47 (1H, m), 3,45 - 3,30 (8H, m), 3,19 (1H, dd), 2,88 - 2,80 (1H, m), 2,76 (1H, dd), 2,13, 2,11, 2,10, 2,08 (6H, 4 x s), 0,68 (2H, m), 0,55 (2H, m).

Exemplo 132

N-Metóxi-4-metil-3-[2-oxo-3-(1-pirrolidinil)-1(2H)-pirazinil]-benzamida



[00377] O composto do título foi preparado de éster metílico de ácido

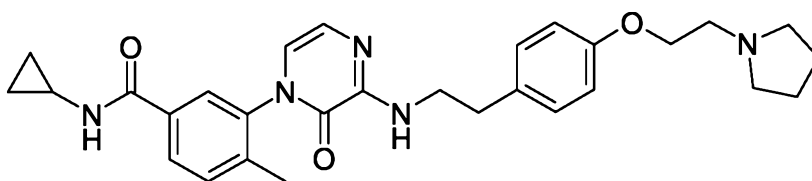
3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico usando o método descrito no Exemplo 126.

MS: APCI(+ve) 329 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 11,81 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,64 (1H, s), 7,50 (1H, d), 6,84 (1H, d), 6,78 (1H, d), 3,91 - 3,72 (4H, m), 3,70 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,96 - 1,82 (4H, m).

Exemplo 133

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[2-[4-[2-(1-pirrolidinil)etóxi]fenil]etil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



[00378] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,1 g) em tetra-hidrofurano (2 mL) foram adicionados trietilamina (0,17 mL) e 4-(2-aminoetil)-fenol (34 mg). A mistura reacional foi agitada durante 12 horas e cloridrato de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina (120 mg), carbonato de céσιο (646 mg) e *N,N*-dimetilformamida (2 mL) foram adicionados. A mistura foi aquecida dentro de um micro-ondas a 130°C durante 100 minutos. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente e extinta com NaHCO₃ saturado. A mistura foi extraída com diclorometano. Os orgânicos reunidos foram lavados com água e salmoura, secados (Na₂SO₄), filtrados e o solvente removido. O produto foi apreendido em tetra-hidrofurano (3 mL) seguido pela adição de ciclopropilamina (0,15 mL) e brometo de ciclopentilmagnésio (2M em éter dietílico, 0,75 mL) em porções. A mistura reacional foi agitada sob nitrogênio durante 1 hora antes da adição de etanol (2 mL), formiato de amônio (300 mg) e 10% de paládio sobre carbono (30 mg). A mistura reacional foi aquecida dentro de um micro-ondas a 100°C durante 60 minutos, filtrada e lavada com etanol. O filtrado foi concentrado em vácuo. Purificação por HPLC

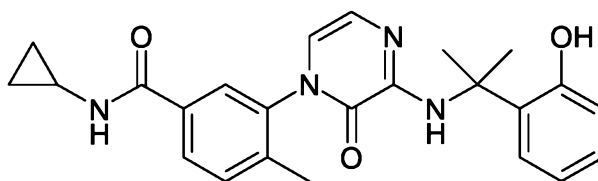
preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título (60 mg).

MS: APCI(+ve) 502 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,43 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,29 (1H, t), 7,17 - 7,12 (2H, m), 6,89 - 6,84 (3H, m), 6,68 (1H, d), 4,02 (2H, t), 3,60 - 3,44 (2H, m), 2,88 - 2,78 (3H, m), 2,76 (2H, t), 2,54 - 2,46 (4H, m), 2,09 (3H, s), 1,71 - 1,65 (4H, m), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,58 - 0,53 (2H, m).

Exemplo 134

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



a) α , α -Dimetil-2-(fenilmetóxi)-benzenometanamina

[00379] Uma suspensão de cloreto de cério anidro (1,0 g) em tetra-hidrofurano anidro (10 mL) sob nitrogênio foi agitada durante 30 minutos e em seguida resfriada para -78°C. Uma solução de metil lítio em éter dietílico (1,6M, 3 mL) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada durante 30 minutos. Uma solução de 2-(fenilmetóxi)-benzonitrila (0,3 g) em tetra-hidrofurano (2 mL) foi adicionada. A reação foi agitada e gradualmente aquecida para -10°C em seguida resfriada para -78°C e extinta com solução de amônia concentrada. A mistura foi agitada durante 12 horas em seguida filtrada e o sólido lavado com acetato de etila. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. Os orgânicos reunidos foram lavados com água, salmoura em seguida secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados em vácuo. Purificação usando Cromatografia SCX produziu o composto do subtítulo (360 mg).

b) *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-

1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

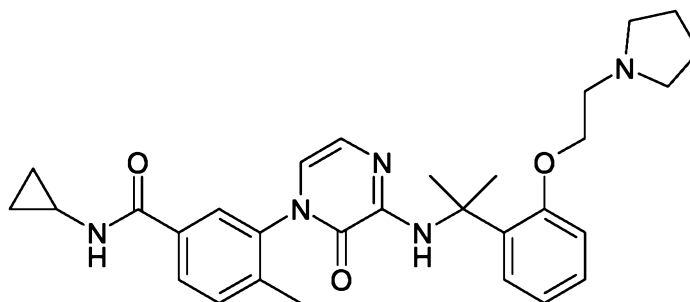
[00380] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,4 g) em tetra-hidrofurano (3 mL) dentro de um frascote de micro-ondas foram adicionadas *N,N*-di-isopropiletilamina (200 µL) e α,α -dimetil-2-(fenilmetóxi)-benzenometanamina (360 mg). A reação foi aquecida em um micro-ondas durante 100 minutos a 120°C. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente e ciclopropilamina (0,5 mL) foi adicionada. Uma solução de brometo de ciclopentilmagnésio (2M em éter dietílico, 3 mL) foi adicionada em gotas. A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos. Etanol (2 mL) e NH₄Cl aquoso saturado foram adicionados e a mistura extraída com acetato de etila. O orgânico misto foi lavado com salmoura, secado (Na₂SO₄), filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo foi apreendido em etanol (3 mL) e formiato de amônio (0,3 g) e 10% de paládio sobre carbono (40 mg) foram adicionados. A mistura reacional foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 30 minutos a 100°C e em seguida 90 minutos a 60°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente, em seguida filtrada e lavada com etanol. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado (Cromatografia de SiO₂ eluindo com *iso*-hexano: acetato de etila) para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (330 mg).

MS: APCI(+ve) 419 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 9,50 (1H, s), 8,43 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 7,06 - 7,01 (1H, m), 6,99 - 6,97 (1H, m), 6,79 - 6,72 (2H, m), 6,70 (1H, d), 6,64 (1H, d), 2,89 - 2,81 (1H, m), 2,10 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,82 (3H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,57 - 0,53 (2H, m).

Exemplo 135

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida**



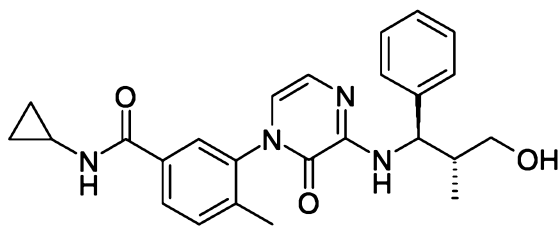
[00381] A uma solução agitada de *N*-ciclopropil-3-(3-(2-(2-hidroxifenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-4-metilbenzamida (Exemplo 134, 0,1 g) em *N,N*-dimetilformamida (3 mL), cloridrato de *N*-(2-cloroetil)-pirrolidina (0,12 g) e carbonato de cézio (0,47 g) foram adicionados. A reação foi agitada sob nitrogênio a 80°C durante 12 horas. Após 2 horas mais bateladas de cloridrato de *N*-(2-cloroetil)-pirrolidina (0,12 g) e carbonato de cézio (0,47 g) foram adicionadas. A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 10 horas e em seguida a 90°C durante 10 horas. Acetato de etila foi adicionado e a mistura foi lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini - acetoni-trila/ 0,1% de fase móvel de amônia) produziu o composto do título como um sólido (34 mg).

MS: APCI(+ve) 516 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,42 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,32 (1H, dd), 7,21 - 7,16 (1H, m), 6,98 (1H, d), 6,92 - 6,86 (2H, m), 6,65 (1H, d), 6,62 (1H, d), 4,06 - 3,94 (2H, m), 2,88 - 2,80 (1H, m), 2,79 (2H, t), 2,52 - 2,43 (4H, m), 2,09 (3H, s), 1,83 (6H, s), 1,69 - 1,61 (4H, m), 0,72 - 0,66 (2H, m), 0,57 - 0,51 (2H, m).

Exemplo 136

***N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*]-3-hidróxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida**



a) (2S)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]óxi]-N-metóxi-N,2-dimetilpropanamida

[00382] Uma solução de cloreto de iso-propilmagnésio (2M em tetra-hidrofurano, 28 mL) foi adicionada em gotas à mistura agitada de éster metílico de ácido (2S)-3-(terc-butil-difenil-silanilóxi)-2-metil-propionico (Eur. J. Org. Chem. **2006**, 3645, 7,5 g), cloridrato de O,N-dimetil-hidroxilamina (2,55 g) e tetra-hidrofurano (65 mL) a 0°C. Após conclusão, a mistura foi extinta com NH₄Cl aquoso saturado e extraída em acetato de etila. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto como um sólido (8,1 g).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz) 7,72 - 7,62 (4H, m), 7,45 - 7,34 (6H, m), 3,93 (1H, dd), 3,66 (3H, s), 3,59 (1H, dd), 3,20 (3H, s), 3,26 - 3,14 (1H, m), 1,08 (3H, d), 1,03 (9H, s)

b) (R)-N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]óxi]-2-metil-1-fenilpropil]-2-metil-2-propanossulfinamida

[00383] Uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio em tetra-hidrofurano (1M, 50 mL) foi adicionada em gotas a uma solução agitada de (2S)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]óxi]-N-metóxi-N,2-dimetil-propanamida (Exemplo 136a, 6,2 g) em tetra-hidrofurano (40 mL) a 0°C. A mistura foi agitada durante 30 minutos e vertida em uma mistura de acetato de etila (250 mL) e ácido clorídrico a 2M (100 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o aldeído bruto. Tetra-hidrofurano (30 mL) foi adicionado seguido por (R)-(+)-2-metil-2-propanossulfinamida (2,6 g) e etóxido de titânio (10 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 90 minutos, em seguida diluída com acetato de etila (300 mL) e

extinta com salmoura (100 mL). A mistura foi agitada durante 1 hora. A fase orgânica foi separada, secada (Na_2SO_4), filtrada através de uma almofada de Celite e concentrada em vácuo para fornecer a sulfinimina bruta, que foi dissolvida em diclorometano seco (90 mL) e a solução foi resfriada para -50°C . Uma solução de brometo de fenilmagnésio em éter dietílico (3M, 13 mL) foi adicionada em gotas e a mistura reacional foi aquecida até 0°C durante 3 horas, extinta com NH_4Cl aquoso saturado (150 mL) e extraída em diclorometano. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado (Cromatografia de SiO_2 eluindo com *iso-hexano*: acetato de etila (0-100%)) para fornecer o composto do subtítulo (5,2 g).

^1H RMN δ (CDCl_3 , 400MHz) 7,66 - 7,62 (3H, m), 7,59 - 7,55 (3H, m), 7,45 - 7,22 (14H, m), 4,59 (1H, dd), 3,87 (1H, d), 3,55 (1H, dd), 3,40 (1H, dd), 2,23 (1H, m), 1,16 (9H, s), 1,06 (9H, s), 0,88 (3H, d).

c) éster metílico de ácido 3-[3-[(1*R*,2*R*)-3-Hidróxi-2-metil-1-fenil-propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico Uma mistura de (*R*)-*N*-[(1*R*,2*R*)-3-[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]óxi]-2-metil-1-fenil-propil]-2-metil-2-propanossulfinamida (Exemplo 136b, 5,2 g), metanol (25 mL) e uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4M, 25 mL) foi agitada a 50°C durante 7 horas e deixada em temperatura ambiente durante 70 horas. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi lavado com éter para fornecer o cloridrato de amina bruto (2,0 g). Éster metílico de ácido 3-(3,5-Dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 3,5 g) foi adicionado seguido por *N,N*-di-isopropiletilamina (4 mL) e tetra-hidrofurano (50 mL). A mistura foi agitada a 50°C durante 24 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila (200 mL) e lavada com NaHCO_3 aquoso saturado. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo. Etanol (50 mL) foi adicionado sob atmosfera de nitrogênio seguido por paládio sobre carbono úmido (10%, 227 mg),

formiato de amônio (3 g) e *N,N*-di-isopropiletilamina (2 mL). A mistura foi agitada a 70°C durante 2 horas, resfriada para a temperatura ambiente, filtrada através de uma almofada de Celite e concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com acetato de etila (200 mL) e lavado com água. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o composto do subtítulo (3,5g).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 7,96 (1H, d), 7,91 e 7,88 (1H, 2 x d), 7,84 e 7,79 (1H, 2 x d), 7,58 e 7,56 (1H, 2 x d), 7,43 - 7,36 (2H, m), 7,31 (2H, t), 7,25 - 7,19 (1H, m), 6,76 e 6,755 (1H, 2 x d), 6,662 e 6,657 (1H, 2 x d), 5,02 (1H, dd), 4,77 (1H, d), 3,86 e 3,84 (3H, 2 x s), 3,22 - 3,14 (2H, m), 2,29 - 2,13 (1H, m), 2,16 e 2,09 (3H, 2 x s), 0,87 (3H, d).

d) *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidróxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

[00384] Uma solução de cloreto de iso-propilmagnésio (2M em tetra-hidrofurano, 5,5 mL) foi adicionada em gotas à mistura agitada de éster metílico de ácido 3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidróxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Exemplo 136c, 500 mg), ciclopropilamina (0,3 mL) e tetra-hidrofurano (20 mL) a 0°C. Após 15 minutos a reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado e extraída em acetato de etila. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer um produto do título bruto (525 mg). Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título.

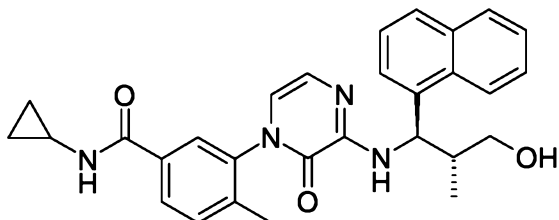
MS: APCI(+ve) 433 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,45 e 8,38 (1H, 2 x d), 7,97 - 7,83 (2H, m), 7,75 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,47 (2H, 2 x d), 7,44 - 7,20 (5H, m), 6,77 e 6,76 (1H, 2 x d), 6,65 e 6,64 (1H, 2 x d), 5,05 - 4,99 (1H, m), 4,80 e 4,74 (1H, 2 x t), 3,23 - 3,12 (2H, m), 2,90 - 2,79 (1H, m), 2,30 - 2,13 (1H, m), 2,12 e 2,05 (3H, 2 x s), 0,87 (3H, d), 0,72 - 0,63 (2H,

m), 0,60 - 0,50 (2H, m).

Exemplo 137

***N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidróxi-2-metil-1-(1-naftalenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida**



a) éster metílico

de ácido 3-[3-[[*(1R,2R)*-3-Hidróxi-2-metil-1-(1-naftalenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico

[00385] O composto do título foi preparado de (2*S*)-3-[[*(1,1*-dimetiletil)difenilsilil]óxi]-*N*-metóxi-*N*,2-dimetil-propanamida (Exemplo 136a) e brometo de 1-naftalenilmagnésio usando métodos descritos nos Exemplos 136a e 136b.

¹H RMN δ (DMSO-*d*₆, 400MHz) 8,34 e 8,33 (1H, 2 x d), 8,05 (1H, d), 7,98 e 7,84 (1H, 2 x d), 7,88 (1H, d), 7,80 (1H, t), 7,61 (1H, t), 7,56 - 7,37 (4H, m), 7,16 (1H, d), 6,90 (1H, d), 6,54 - 6,46 (1H, m), 6,45 e 6,44 (1H, 2 x d), 3,93 e 3,88 (3H, 2 x s), 3,71 - 3,63 (1H, m), 3,49 - 3,40 (1H, m), 2,55 - 2,38 (1H, m), 2,31 e 2,17 (3H, 2 x s), 0,76 e 0,75 (3H, 2 x d).

b) *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidróxi-2-metil-1-(1-naftalenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

[00386] O composto do título foi preparado de éster metílico de ácido 3-[3-((*1R,2R*)-3-hidróxi-2-metil-1-naftalen-1-il-propilamino)-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il]-4-metil-benzoico (Exemplo 137a) usando o método descrito no Exemplo 136c.

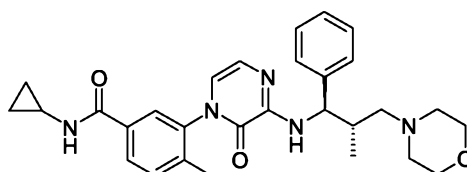
MS: APCI(+ve) 483 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-*d*₆, 400MHz) 8,47 - 8,36 (2H, m), 7,95 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,77 e 7,71 (1H, 2 x d), 7,65 - 7,45

(6H, m), 6,73 e 6,72 (1H, 2 x d), 6,67 e 6,67 (1H, 2 x d), 6,08 (1H, dd), 4,87 e 4,83 (1H, 2 x t), 3,35 - 3,26 (2H, m), 2,90 - 2,78 (1H, m), 2,41 - 2,30 (1H, m), 2,15 e 2,06 (3H, 2 x s), 0,87 (3H, d), 0,73 - 0,63 (2H, m), 0,60 - 0,50 (2H, m).

Exemplo 138

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*]-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



a) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2R)*]-2-metil-3-oxo-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

[00387] Uma solução de Periodinano Dess-Martin (600 mg) em diclorometano (3 mL) foi adicionada em gotas a uma solução de *N*-ciclopropil-3-(3-((*1R,2R*)-3-hidróxi-2-metil-1-fenilpropilamino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-4-metilbenzamida (Exemplo 136, 405 mg) em diclorometano (4 mL) a 25°C. A mistura resultante foi agitada a 25°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi extinta com Na₂S₂O₃ aquoso saturado (7 mL) e NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura foi agitada durante 15 minutos e extraída em diclorometano. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e evaporada para fornecer produto bruto (475 mg) que foi usado na próxima etapa sem purificação.

b) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*]-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

[00388] A uma solução de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[3-((*1R,2R*)-2-metil-3-oxo-1-fenil-propilamino)-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il]-benzamida (Exemplo 138a, 135 mg) em diclorometano (4 mL), morfolina (0,2 mL) foi adicionada seguida por triacetoxiboroidreto de sódio (70 mg). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas e extinta com NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura foi agitada durante 15 minutos e

extraída em diclorometano. A fase orgânica foi concentrada em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título (45 mg).

MS: APCI(+ve) 502 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 9,23 e 9,08 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,41 (1H, 2 x d), 7,87 (1H, dd), 7,74 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,21 (5H, m), 6,732 e 6,73 (1H, 2 x d), 6,64 (1H, d), 5,07 (1H, dd), 3,79 - 3,58 (4H, m), 2,89 - 2,79 (1H, m), 2,37 - 2,21 (3H, m), 2,14 (1H, m), 2,11 e 2,06 (3H, 2 x s), 2,02 - 1,94 (2H, m), 0,79 e 0,78 (3H, 2 x d), 0,73 - 0,63 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m).

[00389] Os seguintes exemplos 139-157 (tabela 3) foram preparados dos alcoóis e amins correspondentes usando o procedimento geral descrito para o Exemplo 138b (em algumas reações uma mistura de diastereoisômeros foi obtida. Isômeros foram separados por HPLC preparativa).

Exemplo 139

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*]-2-metil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 140

3-[3-[[*(1R,2S)*]-3-(4-Acetil-1-piperazinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida

Exemplo 141

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*]-2-metil-1-fenil-3-(1-piperidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 142

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*]-2-metil-1-fenil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 143

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*]-3-(dimetilamino)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 144

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*]-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 145

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*]-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 146

N-ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*]-3-(dietilamino)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 147

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*]-3-[(2*R*)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 148

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*]-3-[(2*R*)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 149

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*]-3-[(2*S*)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 150

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*]-3-[(2*S*)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 151

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*]-3-[4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 152

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*]-3-(4-hidróxi-1-piperidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 153

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*]-3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 154

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(1,1-dimetiletil)metilamino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 155

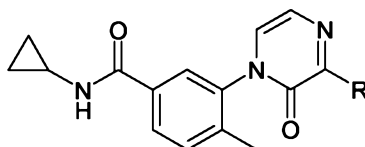
N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 156

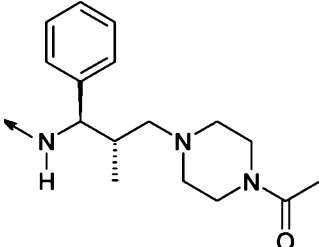
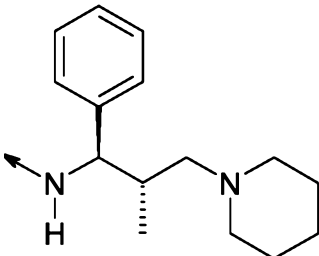
N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

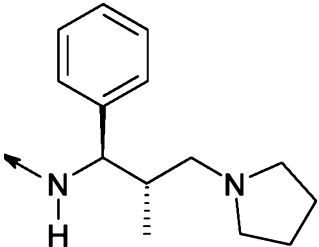
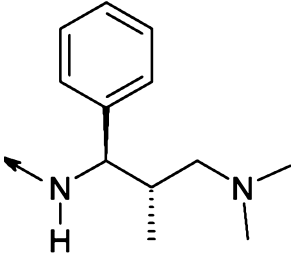
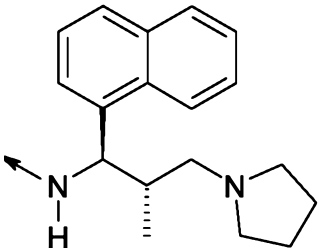
Exemplo 157

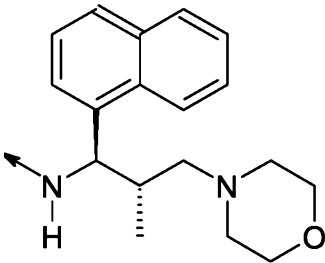
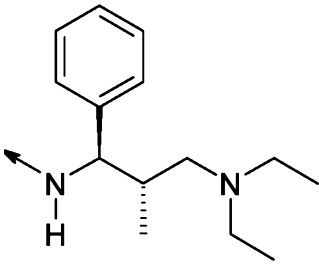
N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

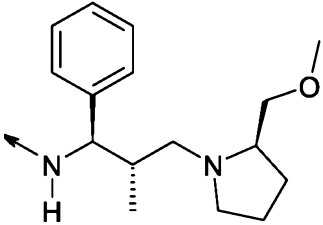
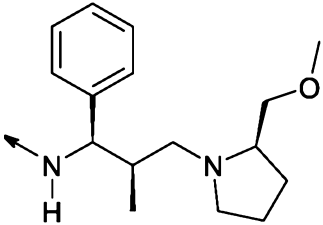
Tabela 3.

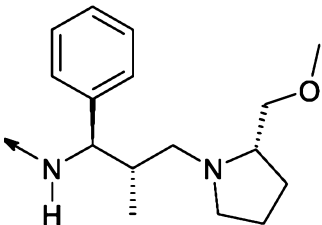
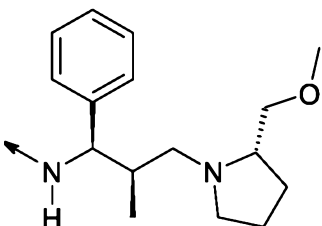
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
139		515	8,78 e 8,69 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, dd), 7,74 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,48 e 7,47 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,29 (5H, m), 7,27 - 7,21 (2H, m), 6,75 e 6,74 (1H, 2 x d), 6,641 e 6,635 (1H, 2 x d), 5,03 (1H, m), 2,90 - 2,79 (1H, m), 2,46 - 2,29 (2H, m), 2,20 - 2,13 (8H, m), 2,11 - 2,06 (2H, m), 2,11 e 2,05 (3H, 2 x s), 1,93 - 1,83 (1H, m), 0,80 (3H, d), 0,73 - 0,63 (2H, m), 0,60 - 0,50 (2H, m)

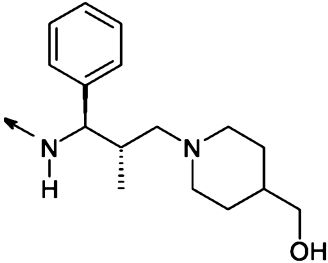
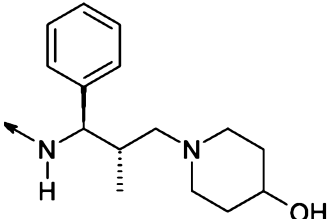
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
140		543	9,32 e 9,17 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, dd), 7,74 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,47 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,21 (5H, m), 6,735 e 6,73 (1H, 2 x d), 6,64 (1H, d), 5,08 (1H, dd), 3,67 - 3,43 (5H, m), 2,90 - 2,78 (1H, m), 2,37 - 2,13 (5H, m), 2,11 e 2,05 (3H, 2 x s), 2,01 - 1,94 (1H, m), 1,96 e 1,955 (3H, 2 x s), 0,79 e 0,78 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)
141		500	9,32 e 9,21 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,41 (1H, 2 x d), 7,87 (1H, dd), 7,74 e 7,71 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,20 (5H, m), 6,71 (1H, d), 6,62 (1H, d), 5,06 (1H, dd), 2,89 - 2,80 (1H, m), 2,58 - 2,41 (1H, m), 2,30 - 2,16 (2H, m), 2,16 - 2,02 (1H, m), 2,11 e 2,05 (3H, 2 x s), 1,95 - 1,86 (1H, m), 1,75 - 1,63 (2H, m), 1,64 - 1,51 (2H, m), 1,44 - 1,31 (2H, m), 0,77 e 0,76 (3H, 2 x d), 0,73 - 0,64 (2H, m), 0,60 - 0,51 (2H, m)

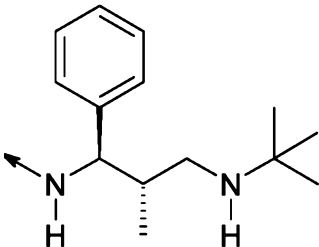
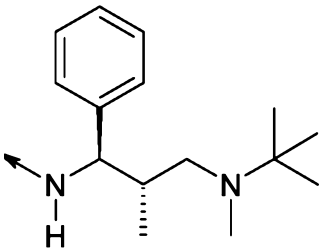
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
142		486	9,17 e 9,00 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, d), 7,74 e 7,69 (1H, 2 x d), 7,48 e 7,47 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,28 (4H, m), 7,28 - 7,21 (1H, m), 6,73 e 6,72 (1H, 2 x d), 6,62 (1H, d), 5,10 - 5,02 (1H, m), 2,89 - 2,79 (2H, m), 2,61 - 2,30 (4H, m), 2,11 e 2,04 (3H, 2 x s), 2,05 - 1,99 (1H, m), 1,82 - 1,64 (4H, m), 0,83 - 0,76 (3H, m), 0,73 - 0,63 (3H, m), 0,60 - 0,50 (2H, m)
143		460	8,80 e 8,62 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, d), 7,74 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,37 - 7,20 (5H, m), 6,735 e 6,73 (1H, 2 x d), 6,63 (1H, d), 5,10 - 5,03 (1H, m), 2,89 - 2,80 (1H, m), 2,49 - 2,32 (2H, m), 2,15 - 2,04 (9H, m), 1,97 - 1,90 (1H, m), 0,81 e 0,79 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)
144		536	8,49 e 8,26 (1H, 2 x d), 8,46 e 8,41 (1H, 2 x d), 8,39 (1H, d), 7,94 (1H, dt), 7,86 (1H, d), 7,77 e 7,69 (1H, 2 x d), 7,63 - 7,45 (5H, m), 6,71 e 6,69 (1H, 2 x d), 6,64 e 6,63 (1H, 2 x d), 6,12 (1H, m), 2,59 - 2,38 (6H, m), 2,23 - 2,15 (1H, m), 2,13 e 2,04 (3H, 2 x s), 1,82 - 1,68 (4H, m), 0,82 e 0,80 (3H, 2 x d), 0,73 - 0,63 (2H, m), 0,60 - 0,50 (2H, m)

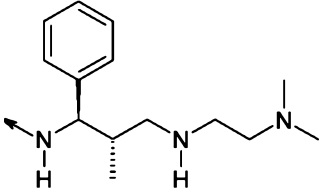
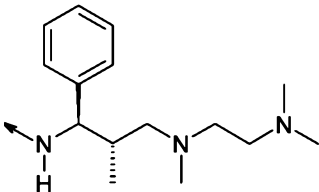
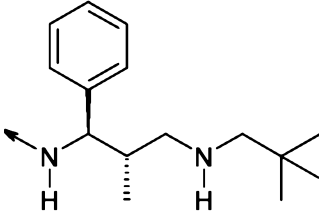
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
145		552	8,49 - 8,18 (3H, m), 7,95 e 7,87 (1H, 2 x d), 7,83 (1H, d), 7,77 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,63 - 7,45 (5H, m), 6,71 e 6,70 (1H, 2 x d), 6,65 e 6,64 (1H, 2 x d), 6,21 - 6,11 (1H, m), 3,77 - 3,58 (5H, m), 2,91 - 2,78 (1H, m), 2,41 - 2,24 (5H, m), 2,16 - 2,07 (1H, m), 2,13 e 2,05 (3H, 2 x s), 0,80 e 0,78 (3H, 2 x d), 0,73 - 0,63 (2H, m), 0,59 - 0,50 (2H, m)
146		488	8,69 e 8,63 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,41 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, dd), 7,73 e 7,72 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,36 - 7,28 (4H, m), 7,27 - 7,19 (1H, m), 6,732 e 6,727 (1H, 2 x d), 6,64 (1H, d), 5,11 - 5,01 (1H, m), 2,90 - 2,79 (1H, m), 2,64 - 2,30 (5H, m), 2,28 - 2,13 (1H, m), 2,12 - 2,04 (1H, m), 2,10 e 2,05 (3H, 2 x s), 0,99 - 0,90 (6H, m), 0,81 (3H, t.), 0,73 - 0,64 (2H, m), 0,60 - 0,50 (2H, m)

Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
147		530	9,00 e 8,97 (1H, 2 x d), 8,47 e 8,42 (1H, 2 x d), 7,86 e 7,72 (1H, 2 x d), 7,71 e 7,49 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,30 (4H, m), 7,28 - 7,21 (1H, m), 6,72 e 6,71 (1H, 2 x d), 6,63 e 6,62 (1H, 2 x d), 5,20 - 5,11 (1H, m), 3,44 - 3,37 (1H, m), 3,27 - 3,19 (1H, m), 3,22 e 3,21 (3H, 2 x s), 2,92 - 2,80 (2H, m), 2,58 - 2,31 (3H, m), 2,16 - 2,04 (1H, m), 2,11 e 2,07 (3H, 2 x s), 2,00 (1H, d), 1,88 - 1,70 (2H, m), 1,69 - 1,57 (1H, m), 1,54 - 1,42 (1H, m), 0,74 (3H, d), 0,72 - 0,65 (2H, m), 0,59 - 0,52 (2H, m)
148		530	8,44 e 8,37 (1H, 2 x d), 8,31 e 8,13 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, 2 x dt), 7,75 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,48 e 7,47 (1H, 2 x d), 7,44 - 7,37 (2H, m), 7,35 - 7,28 (2H, m), 7,25 - 7,18 (1H, m), 6,77 e 6,75 (1H, 2 x d), 6,65 e 6,63 (1H, 2 x d), 4,80 - 4,70 (1H, m), 3,34 - 3,27 (1H, m), 3,20 e 3,20 (3H, 2 x s), 3,17 - 3,10 (1H, m), 3,06 - 2,99 (1H, m), 2,90 - 2,80 (1H, m), 2,66 - 2,54 (1H, m), 2,30 - 2,10 (2H, m), 2,12 e 2,05 (3H, 2 x s), 1,85 - 1,73 (1H, m), 1,70 - 1,58 (2H, m), 1,51 - 1,39 (1H, m), 0,744 e 0,734 (3H, 2 x d), 0,71 - 0,63 (2H, m), 0,59 - 0,50 (2H, m)

Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
149		530	8,45 e 8,39 (1H, 2 x s), 8,18 e 7,94 (1H, 2 x d), 7,87 (1H, d), 7,76 e 7,70 (1H, 2 x s), 7,52 - 7,45 (1H, m), 7,43 - 7,29 (4H, m), 7,27 - 7,18 (1H, m), 6,81 - 6,74 (1H, m), 6,69 - 6,62 (1H, m), 4,98 - 4,87 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,18 - 3,08 (1H, m), 2,99 - 2,90 (1H, m), 2,89 - 2,80 (1H, m), 2,60 - 2,34 (4H, m), 2,21 - 1,96 (2H, m), 2,13 e 2,05 (3H, 2 x s), 1,86 - 1,71 (1H, m), 1,69 - 1,56 (2H, m), 1,53 - 1,40 (1H, m), 0,90 (3H, s), 0,74 - 0,64 (2H, m), 0,60 - 0,50 (2H, m)
150		530	9,02 - 8,95 (1H, m), 8,50 - 8,35 (1H, m), 7,90 - 7,83 (1H, m), 7,74 - 7,66 (1H, m), 7,53 - 7,44 (1H, m), 7,44 - 7,16 (5H, m), 6,76 - 6,58 (2H, m), 4,73 e 4,58 (1H, 2 x m), 3,43 - 3,31 (1H, m), 3,26 - 3,11 (4H, m), 3,08 - 2,97 (1H, m), 2,93 - 2,79 (1H, m), 2,6 - 2,4 (2H, m), 2,30 - 2,02 (5H, m), 1,88 - 1,59 (3H, m), 1,52 - 1,38 (1H, m), 0,78 - 0,62 (5H, m), 0,61 - 0,48 (2H, m)

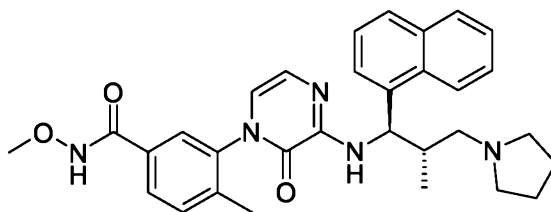
Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
151		530	9,08 e 8,87 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, dd), 7,74 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,37 - 7,21 (5H, m), 6,72 (1H, d), 6,62 (1H, d), 5,10 - 5,02 (1H, m), 4,36 (1H, t), 3,18 (2H, t), 3,14 - 3,00 (1H, m), 2,89 - 2,79 (1H, m), 2,78 - 2,69 (1H, m), 2,12 e 2,05 (3H, 2 x s), 1,96 - 1,84 (2H, m), 1,80 - 1,70 (1H, m), 1,69 - 1,54 (2H, m), 1,50 - 1,37 (1H, m), 1,36 - 1,21 (2H, m), 0,80 e 0,78 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)
152		516	9,18 e 9,06 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, dd), 7,74 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,47 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,21 (5H, m), 6,72 (1H, d), 6,62 (1H, d), 5,06 (1H, dd), 4,49 (1H, d), 3,52 - 3,41 (1H, m), 2,93 - 2,78 (2H, m), 2,62 - 2,37 (2H, m), 2,25 - 2,00 (1H, m), 2,11 e 2,05 (3H, 2 x s), 1,98 - 1,45 (6H, m), 0,78 e 0,77 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)

Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
153		488	9,14 e 9,09 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,48 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,40 - 7,27 (4H, m), 7,26 - 7,19 (1H, m), 6,74 - 6,68 (1H, m), 6,63 - 6,58 (1H, m), 5,11 - 5,02 (1H, m), 2,89 - 2,79 (1H, m), 2,40 - 2,27 (2H, m), 2,25 - 2,13 (1H, m), 2,10 e 2,06 (3H, 2 x s), 1,01 (9H, s), 0,83 e 0,82 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)
154		502	8,47 e 8,41 (1H, 2 x d), 8,08, 7,83 e 7,87 (2H, 3 x d), 7,75 e 7,73 (1H, 2 x s), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,28 (4H, m), 7,26 - 7,18 (1H, m), 6,75 (1H, d), 6,66 e 6,65 (1H, 2 x d), 5,14 e 5,05 (1H, 2 x dd), 2,90 - 2,79 (1H, m), 2,41 - 2,20 (2H, m), 2,14, 2,11, 2,09 e 2,07 (6H, 4 x s), 2,04 - 1,95 (1H, m), 0,96 e 0,94 (9H, 2 x s), 0,84 e 0,81 (3H, 2 x d), 0,73 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)

Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
155		503	8,69 e 8,54 (1H, 2 x d), 8,44 e 8,38 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, d), 7,74 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,47 (2 x d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (4H, m), 7,26 - 7,19 (1H, m), 6,75 e 6,74 (1H, 2 x d), 6,63 e 6,62 (1H, 2 x d), 5,03 (1H, dd), 2,90 - 2,78 (1H, m), 2,42 - 2,22 (7H, m), 2,12 e 2,05 (3H, 2 x s), 2,09 (6H, s), 0,84 (3H, d), 0,73 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,50 (2H, m)
156		517	8,59 e 8,55 (1H, 2 x d), 8,46 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,87 (1H, d), 7,74 e 7,72 (1H, 2 x d), 7,50 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,40 - 7,29 (5H, m), 7,28 - 7,20 (1H, m), 6,751 e 6,747 (1H, 2 x d), 6,65 (1H, d), 5,11 - 5,03 (1H, m), 2,90 - 2,80 (1H, m), 2,45 - 2,28 (6H, m), 2,20, 2,18, 2,13, 2,11, 2,10 e 2,07 (12H, 6 x s), 2,04 - 1,96 (1H, m), 0,81 (3H, d), 0,74 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)
157		502	8,48 - 8,36 (2H, m), 7,86 (1H, dd), 7,74 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,47 (1H, 2 x d), 7,40 - 7,28 (4H, m), 7,26 - 7,18 (1H, m), 6,74 (1H, d), 6,63 e 6,62 (1H, 2 x d), 5,11 - 5,03 (1H, m), 2,91 - 2,78 (1H, m), 2,41 - 2,02 (5H, m), 2,11 e 2,05 (3H, 2 x s), 0,88 (9H, s), 0,85 (3H, d), 0,74 - 0,63 (2H, m), 0,59 - 0,50 (2H, m)

Exemplo 158

***N*-Metóxi-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



a) éster metílico de ácido 4-Metil-3-[3-[[*(1R,2R)*-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-oxopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzoico

[00390] O composto do subtítulo foi preparado de éster metílico de ácido 3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidróxi-2-metil-1-(1-naftalenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Exemplo 137a) usando o método descrito no Exemplo 138a.

b) éster metílico de ácido 4-Metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzoico

[00391] O composto do subtítulo foi preparado de éster metílico de ácido 4-metil-3-[3-[[*(1R,2R)*-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-oxopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzoico (Exemplo 158a) usando o método descrito no Exemplo 138b.

MS: APCI(+ve) 511 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,53 - 8,21 (2H, m), 8,03 - 7,75 (4H, m), 7,66 - 7,43 (6H, m), 6,75 - 6,57 (2H, m), 6,19 - 6,04 (1H, m), 3,87 e 3,84 (3H, s), 2,50 - 2,39 (6H, m), 2,29 - 2,18 (1H, m), 2,17 e 2,08 (3H, 2 x s), 2,50 - 2,39 (6H, m), 1,82 - 1,68 (4H, m), 0,82 e 0,80 (3H, 2 x d).

c) *N*-Metóxi-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

[00392] Uma solução de cloreto de iso-propilmagnésio (2M em éter dietílico, 1,2 mL) foi adicionada em gotas à mistura agitada de éster metílico de ácido 4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzoico (Exemplo 158b, 90 mg), cloridrato de O-metil-hidroxilamina (65 mg) e tetra-hidrofurano (2

mL) em temperatura ambiente. Após 15 minutos a reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado e extraída em acetato de etila. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetone nitrila) produziu o composto do título como um sólido (65 mg).

MS: APCI(+ve) 526 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 11,81 e 11,75 (1H, 2 x s), 8,40 (1H, dd), 8,57 - 8,18 (1H, m), 7,95 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,70 - 7,48 (6H, m), 6,72 e 6,70 (1H, 2 x d), 6,66 - 6,63 (1H, m), 6,16 - 6,06 (1H, m), 3,71 e 3,68 (3H, 2 x s), 2,64 - 2,40 (4H, br), 2,27 - 2,11 (1H, br), 2,14 e 2,05 (3H, 2 x s), 1,82 - 1,68 (4H, br), 0,89 - 0,77 (3H, br).

[00393] Os seguintes exemplos 159-161 (tabela 4) foram preparados dos alcoóis correspondentes (Exemplos 136c ou 137a) e aminas usando o método descrito para o Exemplo 158.

Exemplo 159

N-Metóxi-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-1-fenil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

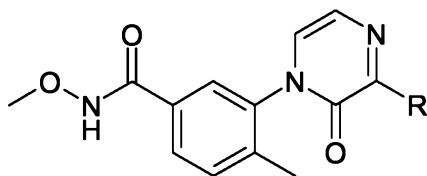
Exemplo 160

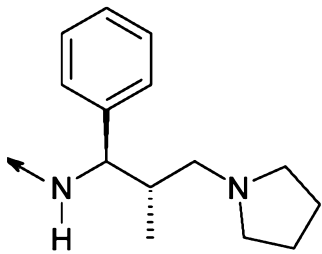
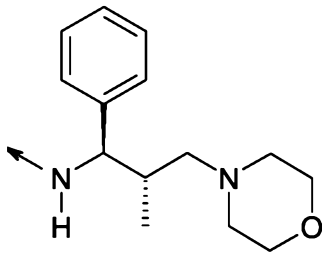
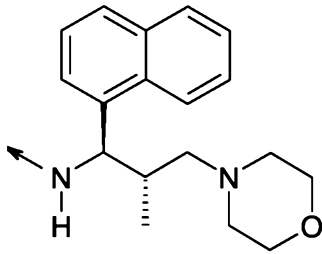
N-Metóxi-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 161

N-Metóxi-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

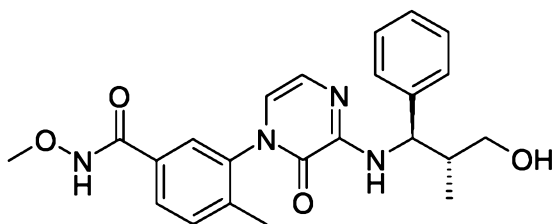
Tabela 4.



Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
159		476	11,84 e 11,76 (1H, 2 x s), 9,46 - 9,29 (1H, m), 7,79 (1H, d), 7,69 e 7,64 (1H, 2 x s), 7,60 - 7,22 (5H, m), 6,84 e 6,83 (1H, 2 x d), 6,76 e 6,75 (1H, 2 x d), 5,23 - 5,09 (1H, m), 3,71 e 3,68 (3H, 2 x s), 3,64 - 3,48 (2H, m), 3,19 - 2,77 (3H, m), 2,65 - 2,54 (1H, m), 2,16 e 2,08 (3H, 2 x s), 2,01 - 1,78 (5H, m), 1,06 e 1,05 (3H, 2 x d)
160		492	9,24 e 9,09 (1H, 2 x d), 7,79 (1H, d), 7,65 e 7,61 (1H, 2 x d), 7,52 e 7,51 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,21 (6H, m), 6,73 (1H, d), 6,643 e 6,639 (1H, 2 x d), 5,07 (1H, dd), 3,81 - 3,59 (4H, m), 3,71 e 3,69 (3H, 2 x s), 2,35 - 2,22 (3H, m), 2,21 - 2,09 (1H, m), 2,12 e 2,07 (3H, 2 x s), 1,98 (1H, dd), 0,79 e 0,78 (3H, 2 x d)
161		542	11,81 e 11,75 (1H, 2 x s), 8,49 - 8,18 (2H, m), 7,95 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,70 - 7,48 (6H, m), 6,72 e 6,70 (1H, 2 x d), 6,65 e 6,645 (1H, 2 x d), 6,21 - 6,13 (1H, m), 3,75 - 3,60 (4H, m), 3,71 e (3H, 2 x s), 2,61 - 2,42 (4H, m), 2,42 - 2,26 (2H, m), 2,14 e 2,06 (3H, 2 x s), 2,07 (1H, m), 0,80 e 0,78 (3H, 2 x d)

Exemplo 162

trifluoroacetato de 3-[3-[[[(1R,2R)-3-Hidróxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-metóxi-4-metil-benzamida



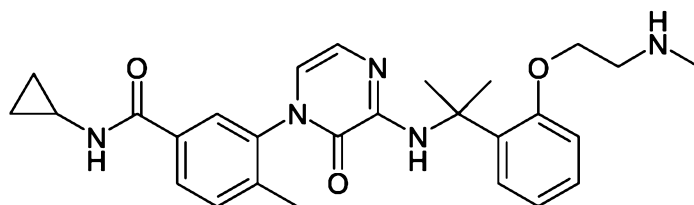
[00394] Uma solução de cloreto de iso-propilmagnésio (2M em tetra-hidrofurano, 5,5 mL) foi adicionada em gotas à mistura agitada de éster metílico de ácido 3-[3-((1*R*,2*R*)-3-hidróxi-2-metil-1-fenil-propilamino)-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il]-4-metil-benzoico (Exemplo 136c, 374 mg), cloridrato de O-metil-hidroxilamina (200 mg) e tetra-hidrofurano (5 mL) a 0°C. Após 15 minutos a reação foi extinta com NH₄Cl aquoso saturado e extraída em acetato de etila. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer um produto do título bruto (392 mg). Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de TFA:acetonitrila) produziu o composto do título.

MS: APCI(+ve) 423 (M+H⁺)

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 11,77 (1H, m), 7,78 (1H, d), 7,68 e 7,62 (1H, 2 x s), 7,51 (1H, t), 7,42 (2H, t), 7,33 (2H, t), 7,24 (1H, t), 6,80 - 6,75 (1H, m), 6,71 - 6,66 (1H, m), 5,04 - 4,97 (1H, m), 3,71 e 3,68 (3H, 2 x s), 3,23 - 3,12 (2H, m), 2,31 - 2,20 (1H, m), 2,14 e 2,07 (3H, 2 x s), 0,88 (3H, d).

Exemplo 163

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



[00395] Carbonato de potássio (330 mg) e 1-bromo-2-cloroetano (0,2 mL) foram adicionados a uma solução agitada de *N*-ciclopropil-3-(3-(2-

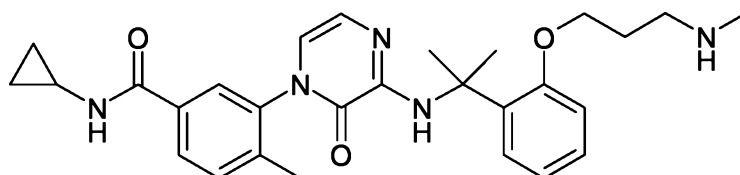
(2-hidroxifenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-4-metilbenzamida (Exemplo 134, 0,1 g) em acetonitrila (5 mL). A mistura reacional foi agitada sob nitrogênio a 83°C durante 16 horas em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com água e extraído em diclorometano. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo (120 mg) foi tratado com 33% de metilamina em etanol (3 mL) e aquecido dentro de um microondas a 100°C durante 60 minutos. A mistura foi concentrada em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (65 mg).

MS: APCI(+ve) 476 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,43 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,22 - 7,17 (1H, m), 6,97 (1H, d), 6,94 - 6,85 (2H, m), 6,67 (1H, d), 6,63 (1H, d), 4,04 - 3,92 (2H, m), 2,89 - 2,80 (3H, m), 2,28 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,83 (6H, s), 0,71 - 0,66 (2H, m), 0,57 - 0,52 (2H, m).

Exemplo 164

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[3-(metilamino)propóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



[00396] O composto do título foi preparado de *N*-ciclopropil-3-(3-(2-(2-hidroxifenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-4-metilbenzamida (Exemplo 134) e 1-bromo-3-cloropropano usando o método descrito para o Exemplo 163.

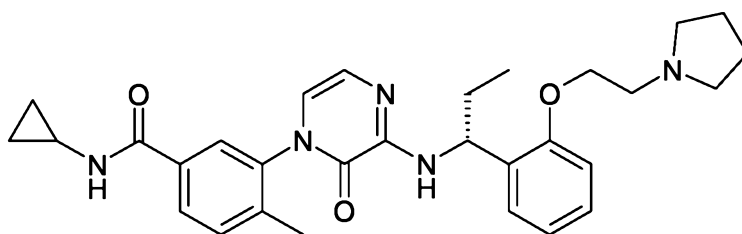
MS: APCI(+ve) 490 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,43 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,23 - 7,17 (1H, m), 6,98 - 6,88

(3H, m), 6,67 (1H, d), 6,64 (1H, d), 4,05 - 3,93 (2H, m), 2,88 - 2,39 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,00 - 1,91 (2H, m), 1,85 (3H, s), 1,83 (3H, s), 0,72 - 0,67 (2H, m), 0,57 - 0,53 (2H, m).

Exemplo 165

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[*(1R)*-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etóxi]fenil]propil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



a) (*S*)-2-Metil-*N*-[*(1R)*-1-[2-(2-hidroxietóxi)fenil]propil]-2-propanosulfinaamida e (*S*)-2-metil-*N*-[*(1S)*-1-[2-(2-hidroxietóxi)fenil]propil]-2-propanossulfinaamida

[00397] (*S*)-2-Metil-2-propanossulfinaamida (398 mg) e sulfato de cobre anidro (II) (1,15 g) foram adicionados a uma solução agitada de 2-(2-hidroxietóxi)-benzaldeído (0,5 g) em diclorometano (15 mL). A mistura reacional foi agitada durante 72 horas em seguida filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com diclorometano (15 mL) e resfriado para -78°C. Uma solução de cloreto de etilmagnésio em tetra-hidrofurano (2M, 4,5 mL) foi adicionada em gotas. A mistura foi agitada a -78°C durante 1 hora e deixada aquecer para -10°C durante duas horas, em seguida foi extinta com solução de NH₄Cl saturado. A mistura foi extraída com diclorometano. Os orgânicos reunidos foram lavados com salmoura, secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados em vácuo. Purificação (Cromatografia de SiO₂ eluindo com 1:1 acetato de etila/iso-hexano) forneceu ambos compostos dos subtítulos.

(*S*)-2-Metil-*N*-[*(1R)*-1-[2-(2-hidroxietóxi)fenil]propil]-2-propanossulfinaamida (330 mg)

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 7,29 (1H, dd), 7,20 - 7,15 (1H, m), 6,96 - 6,88 (2H, m), 5,17 (1H, d), 4,90 (1H, t), 4,53 (1H, d), 4,04

- 3,93 (2H, m), 3,73 (2H, q), 1,86 - 1,67 (2H, m), 1,05 (9H, s), 0,82 (3H, t).

(S)-2-Metil-N-[(1S)-1-[2-(2-hidroxietóxi)fenil]propil]-2-propanossulfinamida (360 mg)

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 7,32 (1H, dd), 7,21 - 7,16 (1H, m), 6,97 - 6,87 (2H, m), 5,35 (1H, d), 4,92 (1H, t), 4,43 - 4,37 (1H, m), 4,06 - 3,95 (2H, m), 3,73 (2H, q), 1,81 - 1,62 (2H, m), 1,11 (9H, s), 0,82 (3H, t).

b) N-Ciclopropil-3-[3-[(1R)-1-[2-(2-hidroxietóxi)fenil]propil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

[00398] Uma mistura de (S)-2-metil-N-[(1R)-1-[2-(2-hidroxietóxi)fenil]propil]-2-propanossulfinamida (Exemplo 165a, 330 mg), metanol (10 mL) e uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4M, 4 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 400 mg), trietilamina (0,92 mL) e tetra-hidrofurano (5 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 dias antes da adição de ciclopropilamina (0,5 mL) e brometo de ciclopentilmagnésio (2M em éter dietílico, 5 mL) em gotas. A mistura foi agitada durante 15 minutos, extinta com solução de NH₄Cl saturado e extraída em acetato de etila. Os orgânicos reunidos foram lavados com salmoura, secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi tratado com etanol (5 mL), foi adicionado seguido pela adição de formiato de amônio (0,42 g) e 10% de paládio sobre carbono (60 mg). A mistura reacional foi aquecida dentro de um micro-ondas durante 2 horas a 100°C antes de ser resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e lavada com etanol. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi tratado com diclorometano e lavado com salmoura, secado (Na₂SO₄), filtrado e concentrado

em vácuo para fornecer o produto bruto (410 mg) que foi usado na próxima etapa sem purificação.

c) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[*(1R)*-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etóxi]fenil]propil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

[00399] Cloreto de metanossulfonila (0,21 mL) foi adicionado a uma solução agitada de *N*-ciclopropil-3-[3-[[*(1R)*-1-[2-(2-hidroxietóxi)fenil]propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida (410 mg) e trietilamina (0,5 mL) em diclorometano (10 mL) a 0°C.

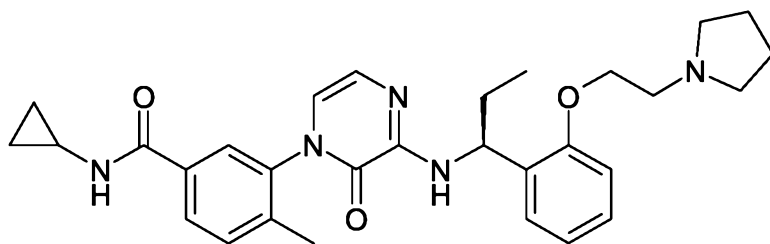
[00400] A mistura foi agitada durante 1 hora a 0°C e 1 hora em temperatura ambiente. Água foi adicionada e a fase orgânica foi separada, (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com diclorometano (10 mL) e pirrolidina (0,73 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura foi concentrada em vácuo. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini, 0,1% de eluente de amônia : acetonitrila) produziu o composto do título como um sólido (147 mg).

MS: APCI(+ve) 516 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,44 (0,5H, d), 8,40 (0,5H, d), 7,88 - 7,84 (1H, m), 7,77 (0,5H, d), 7,71 (0,5H, d), 7,51 - 7,46 (1H, m), 7,40 - 7,35 (1H, m), 7,31 - 7,25 (1H, m), 7,23 - 7,17 (1H, m), 7,03 - 6,98 (1H, m), 6,92 - 6,86 (1H, m), 6,81 - 6,78 (1H, m), 6,69 - 6,65 (1H, m), 5,26 - 5,19 (1H, m), 4,15 - 4,08 (2H, m), 2,88 - 2,80 (3H, m), 2,60 - 2,52 (4H, m), 2,13 (1,5H, s), 2,07 (1,5H, s), 1,90 - 1,79 (2H, m), 1,71 - 1,65 (4H, m), 0,89 - 0,82 (3H, m), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,58 - 0,51 (2H, m).

Exemplo 166

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[*(1S)*-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etóxi]fenil]propil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



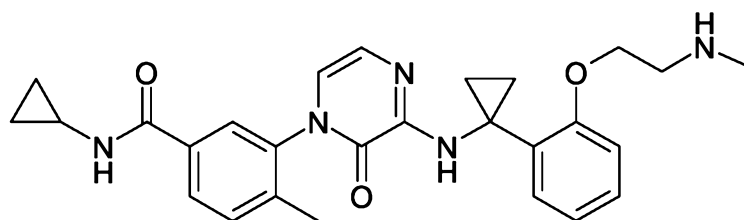
[00401] O composto do título foi preparado de (S)-2-metil-N-[(1S)-1-[2-(2-hidroxietóxi)fenil]propil]-2-propanossulfina (Exemplo 165a) usando o método descrito para os Exemplos 165b e 165c.

MS: APCI(+ve) 516 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8,44 (0,5H, d), 8,40 (0,5H, d), 7,88 - 7,84 (1H, m), 7,77 (0,5H, d), 7,71 (0,5H, d), 7,51 - 7,46 (1H, m), 7,40 - 7,35 (1H, m), 7,31 - 7,25 (1H, m), 7,23 - 7,17 (1H, m), 7,03 - 6,98 (1H, m), 6,92 - 6,86 (1H, m), 6,80 (1H, t), 6,67 (1H, dd), 5,26 - 5,18 (1H, m), 4,16 - 4,08 (2H, m), 2,89 - 2,79 (3H, m), 2,61 - 2,52 (4H, m), 2,13 (1,5H, s), 2,07 (1,5H, s), 1,90 - 1,78 (2H, m), 1,72 - 1,64 (4H, m), 0,89 - 0,82 (3H, m), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m).

Exemplo 167

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



a) 1-(2-(Benzilóxi)fenil)ciclopropanamina

[00402] Isopropóxido de titânio (IV) (1,62 mL) foi adicionado a uma solução agitada de 2-(benzilóxi)benzonitrila (1,05 g) em éter dietílico (25 mL) resfriada para -78 °C sob N₂ seguido pela adição em gotas de brometo de etilmagnésio (3,67 mL de uma solução a 3M em dietiléter). A mistura resultante foi agitada a -78 °C durante 10 minutos e em seguida aquecida para rt durante 1 hora. Eterato dietílico de trifluoreto de boro (1,27 mL) foi adicionado em gotas e a mistura foi agitada durante 1 hora.

A reação foi extinta com HCl a 1M (30 mL). Éter dietílico (30 mL) foi adicionado e a camada orgânica separada. À camada aquosa foram adicionados NaOH a 10% aquoso (50 mL) e éter dietílico e isto foi filtrado através de celite para remover sólidos (que foram lavados com mais éter dietílico). Esta mistura foi extraída com éter dietílico (2 x 70 mL) e diclorometano (70 mL). Todas as camadas orgânicas foram combinadas, secadas (Na_2SO_4) e os solventes removidos em vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e carregado sobre um cartucho SCX de 10 g. As impurezas foram lavadas com metanol (50 mL) e descartadas. Eluição com amônia metanólica a 7N (25 mL) e evaporação em vácuo forneceram o composto do subtítulo como um óleo marrom (0,625 g).

^1H NMR δ (CDCl_3) 7,47 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,90 (td, 1H), 5,18 (s, 2H), 1,07 (dd, 2H), 0,89 (dd, 3H).

b) 3-(3-(1-(2-(benzilóxi)fenil)ciclopropilamino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metila

[00403] Ao éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 0,7 g) em THF (3 mL) foram adicionadas 1-(2-(Benzilóxi)fenil)ciclopropanamina (Exemplo 167a, 0,625 g) e *N,N*-di-isopropilamina (0,43 mL) e a reação aquecida dentro de um micro-ondas CEM Discover a 120 °C durante 80 minutos dentro de um frasconete de micro-ondas de 10 mL selado. Após resfriamento para rt, os orgânicos foram lavados com água, secados (Na_2SO_4), filtrados e o produto bruto purificado (Cromatografia de SiO_2 eluindo com 50-100 % de diclorometano em iso-hexano) para fornecer o produto do subtítulo como uma espuma laranja (0,62 g).

^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 7,94 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 5H), 7,35 (t, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,20 (td, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (td, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,27 - 1,08 (m,

4H).

c) 3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metila

[00404] Ao 3-(3-(1-(2-(benzilóxi)fenil)ciclopropilamino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 167b, 543 mg) em etanol (15 mL) foram adicionados formiato de amônio (855 mg) e 10% de Pd/C (103 mg) e a reação foi aquecida a 75 °C durante 1 hora. A mistura foi filtrada através de celite e os sólidos lavados com etanol. O filtrado foi coletado e os voláteis removidos em vácuo para fornecer um sólido amarelo pálido. Diclorometano e água foram adicionados e a camada orgânica separada. A camada aquosa foi também extraída com diclorometano e acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na₂SO₄) e o solvente removido em vácuo para fornecer o produto do subtítulo uma espuma esbranquiçada (331 mg).

¹H NMR δ (DMSO-d₆) 11,26 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,11 - 1,03 (m, 2H), 1,30 - 1,22 (m, 2H).

d) N-Ciclopropil-3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida

[00405] À ciclopropilamina (0,60 mL, 8,46 mmols) e 3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 167c, 0,331 g) em THF (5 mL) em rt foi adicionado cloreto de isopropilmagnésio (0,85 mL de uma solução a 2M em THF) em gotas. A reação foi agitada durante 1 hora e em seguida mais cloreto de isopropilmagnésio (0,85 mL de solução a 2M em THF) foi adicionado e a reação agitada durante 16 horas. Água e HCl aquoso a 2M foram cuidadosamente adicionados e a camada aquosa extraída com diclorometano (2x). Os orgânicos combinados foram secados (Na₂SO₄) e o solvente removido em vácuo para fornecer o produto do subtítulo como um

sólido amarelo (0,342 g).

¹H NMR δ (DMSO-d₆) 11,15 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,11 (dt, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 3H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,30 - 1,21 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,70 - 0,64 (m, 2H), 0,55 - 0,51 (m, 2H).

e) 3-(3-(1-(2-(2-Cloroetóxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

[00406] À N-Ciclopropil-3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida (Exemplo 167d, 0,34 g) em acetonitrila (5 mL) sob nitrogênio foi adicionado carbonato de potássio (1,13 g) seguido por 1-bromo-2-cloroetano (1,35 mL) e a reação aquecida a 95 °C durante 15 horas. Após resfriamento para rt, a mistura foi filtrada através de celite, e a massa sólida lavada com mais acetonitrila. O filtrado foi coletado e os solventes removidos em vácuo para fornecer o produto do subtítulo como um sólido marrom-laranja (0,373 g).

¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8,35 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (dt, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,26 - 1,06 (m, 4H), 0,69 - 0,64 (m, 2H), 0,55 - 0,50 (m, 2H).

f) N-Ciclopropil-4-metil-3-(3-(1-(2-(2-(metilamino)etóxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)benzamida

[00407] À 3-(3-(1-(2-(2-Cloroetóxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (Exemplo 167e, 100 mg) em um frascote de micro-ondas de 10 mL foi adicionada metilamina (2 mL de uma solução a 33% em etanol). Isto foi selado e aquecido dentro de um micro-ondas CEM Discover durante 30 minutos a 100 °C. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo apreendido em metanol e purificado por HPLC preparativa (Coluna ACE, 0,1% de eluente de TFA:acetonitrila) produziu o composto do título. Este foi dissolvido

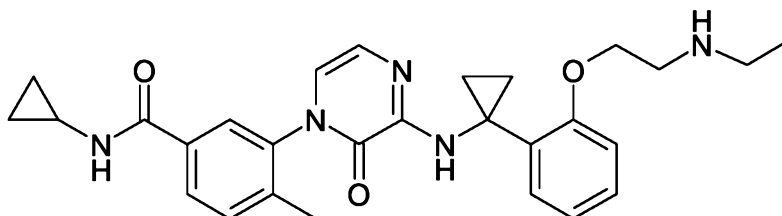
em acetonitrila e filtrado através de resina SCX eluindo com acetonitrila e metanol (descartadas) seguidos por NH_3 a 7N em metanol. As frações básicas foram coletadas e os voláteis foram removidos em vácuo. Trituração com éter dietílico forneceu o produto do título como um sólido branco (46 mg).

MS: APCI(+ve) 474 (M+H)⁺.

¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8,35 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,19 (td, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,20 - 1,01 (m, 4H), 0,69 - 0,64 (m, 2H), 0,55 - 0,50 (m, 2H).

Exemplo 168

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



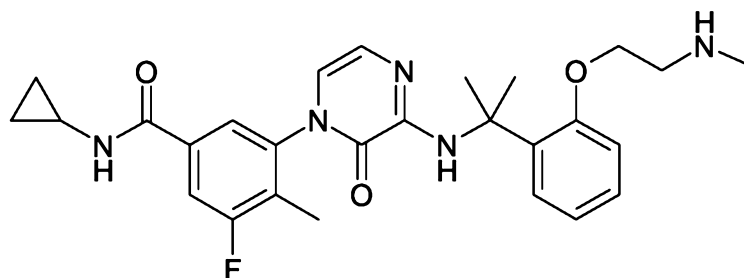
[00408] O produto do título foi preparado de 3-(3-(1-(2-(2-cloroetóxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (Exemplo 167e) e etilamina (70% em água) em etanol como cossolvente usando um método similar àquele descrito para exemplo 167f.

MS: APCI(+ve) 488 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,35 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,19 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 1H), 2,62 (q, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,22 - 0,97 (m, 4H), 0,99 (t, 3H), 0,70 - 0,64 (m, 2H), 0,54 - 0,49 (m, 2H).

Exemplo 169

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



a) éster etílico de ácido 3-Fluoro-4-metil-5-nitro-benzoico

[00409] Ao 3-amino-4-metil-5-nitrobenzoato de etila (J. Chem. Soc. 1960, 672-6; 5 g) sólido a 0 °C foi adicionado ácido tetrafluorobórico aquoso a 48 % resfriado por gelo (35 mL) lentamente (exotermo) e a mistura agitada durante 5 minutos. Nitrito de sódio (1,69 g) foi adicionado e a mistura agitada durante 1 hora em seguida mais ácido tetrafluorobórico (15 mL) foi adicionado. Após 1 hora o precipitado foi filtrado (cuidado – potencialmente explosivo), lavado com água e éter dietílico para fornecer um sólido (1,27 g). Isto foi diluído com areia sólida e aquecido a 130 °C durante 1 hora (evolução de gás observada). Após resfriamento para rt, diclorometano (30 mL) foi adicionado e os sólidos filtrados. O filtrado foi coletado e o solvente removido em vácuo para fornecer o produto bruto como um óleo. Isto foi combinado com o produto bruto de uma reação idêntica realizada em uma escala de 1/5 e purificado (Cromatografia de SiO₂ eluindo com iso-hexano) para fornecer o produto do subtítulo como um sólido amarelo (1,43 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 8,37 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 4,43 (q, 2H), 2,53 (d, 3H), 1,42 (t, 3H).

b) éster etílico de ácido 3-Amino-5-fluoro-4-metil-benzoico

[00410] Éster etílico de ácido 3-Fluoro-4-metil-5-nitro-benzoico (Exemplo 169a, 1,43 g) em etanol (30 mL) foi bombeado continuamente através de um cartucho de Pd/C durante 4 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. Os solventes foram removidos para fornecer o produto do

subtítulo (1,20 g) como um sólido.

^1H RMN δ (CDCl_3) 7,15 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,34 (q, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,10 (d, 3H), 1,37 (t, 3H).

c) éster etílico de ácido 3-[(Cianometil)amino]-5-fluoro-4-metil-benzoico

[00411] A uma solução agitada de éster etílico de ácido 3-amino-5-fluoro-4-metil-benzoico (Exemplo 169b, 1,2 g) em THF (10 mL) em temperatura ambiente foi adicionada *N*-etildiisopropilamina (1,28 mL) seguida por bromoacetonitrila (0,51 mL) e a reação foi aquecida ao refluxo durante 14 horas. Mais bromoacetonitrila (0,21 mL) foi adicionada e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 6 horas. Mais bromoacetonitrila (0,21 mL) foi adicionada e aquecimento foi continuado durante mais 12 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente a reação foi concentrada. HCl aquoso (30 mL, 1N) e acetato de etila (30 mL) foram adicionados. As camadas foram separadas e a fração orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada para fornecer o produto do subtítulo (1,43 g) como um sólido.

^1H RMN δ (CDCl_3) 7,30 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,38 (q, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,40 (t, 3H).

d) éster etílico de ácido 3-(3,5-Dibromo-2-oxo-1(2H)-pirazinil)-5-fluoro-4-metil-benzoico

[00412] A uma suspensão agitada de éster etílico de ácido 3-[(cianometil)amino]-5-fluoro-4-metil-benzoico (Exemplo 169c, 1,43 g) em diclorometano (13 mL) sob nitrogênio em temperatura ambiente foram adicionados DMF (0,04 mL) e brometo de oxalila (1,70 mL) em gotas durante 5 minutos. Após agitar em temperatura ambiente durante 6 horas mais brometo de oxalila (0,85 mL) e DMF (0,04 mL) foram adicionados e a reação agitada durante 14 horas. A mistura foi concentrada em vácuo (cuidado: voláteis contêm brometo de oxalila). O resíduo foi purificado

(Cromatografia de SiO₂ eluindo com diclorometano) para fornecer o produto do subtítulo (1,23 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 4,34 (q, 2H), 2,10 (d, 3H), 1,32 (t, 3H).

e) éster etílico de ácido 3-[5-Bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzoico

[00413] Éster etílico de ácido 3-(3,5-Dibromo-2-oxo-1(2H)-pirazinil)-5-fluoro-4-metil-benzoico (Exemplo 169d, 1,137 g, 2,62 mmols) foi dissolvido em dioxano (10 mL). α, α-Dimetil-2-(fenilmetóxi)-benzenometanamina (Exemplo 134a, 0,63 g) e *N*-etil-diisopropilamina (0,67 mL, 3,93 mmols) foram adicionados sob nitrogênio e a solução resultante foi agitada a 100 °C durante 10 horas. A mistura reacional foi diluída com água (50 mL), e extraída com acetato de etila (100 mL x 2). Os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄), filtrados e evaporados para fornecer o produto bruto. Isto foi purificado por (Cromatografia de SiO₂ eluindo com diclorometano) para fornecer o produto do subtítulo (1,55 g).

MS: APCI(+ve) 595 (M+H)⁺.

f) 3-[5-Bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida

[00414] Ciclopropilamina (1,86 mL) foi adicionada ao éster etílico de ácido 3-[5-bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzoico (Exemplo 169e, 1,6 g) em THF (24 mL) sob nitrogênio em temperatura ambiente e cloreto de isopropil-magnésio (5,28 mL de uma solução a 2M em THF) foi em seguida adicionado em gotas durante 10 minutos. A solução resultante foi agitada a 75 °C durante 16 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a solução foi acidificada com 2M de HCl e extraída em diclorometano. As frações orgânicas foram concentradas em vácuo para fornecer o composto do subtítulo (0,7g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,51 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (dd, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 4H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 1,97 (d, 3H), 1,84 (s, 6H), 0,76 - 0,67 (m, 2H), 0,58 - 0,53 (m, 2H).

MS: APCI(+ve) 605 (M+H)⁺.

g) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

[00415] O produto do título foi preparado de 3-[5-bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Exemplo 169f, 0,7 g) usando um método de hidrogenação similar àquele descrito para exemplo 167c.

MS: APCI(+ve) 437 (M+H)⁺.

h) 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetóxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida

[00416] O produto do título foi preparado de *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida (Exemplo 169g, 0,33 g) e 1-bromo-2-cloroetano usando um método similar àquele descrito para exemplo 167e.

MS: APCI(+ve) 500 (M+H)⁺.

i) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

[00417] O produto do título foi preparado de 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Exemplo 169h) e metilamina usando um método similar àquele descrito para exemplo 167f. Purificação foi por RPHPLC (0,2% de gradiente de amônia/ MeCN sobre uma coluna Phenominox).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,52 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 3H), 6,68 (s, 2H), 4,03 - 3,89 (m, 2H), 2,90 - 2,79 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,99 (d, 3H), 1,83 (s, 6H), 0,73 - 0,67 (m, 2H), 0,58 - 0,52 (m, 2H).

MS: APCI(+ve) 494 (M+H)⁺.

[00418] Os seguintes exemplos 170-197 (tabela 5) foram preparados do álcool correspondente (Exemplo 136d) e aminas usando os métodos descritos para Exemplo 138.

Exemplo 170

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-3-(4-metil-1-piperidinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 171

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 172

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-1-fenil-3-(1-piperazinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 173

N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-3-(hexa-hidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 174

N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-3-(4-fluoro-1-piperidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 175

N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-3-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 176

N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-3-[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 177

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-1-fenil-3-[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 178

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-(3-oxo-1-piperazinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 179

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 180

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 181

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 182

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[(2-metilpropil)amino]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 183

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(ciclopropilamino)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 184

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 185

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(3*S*)-3-hidróxi-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 186

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(3*R*)-3-hidróxi-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 187

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[(2*R*)-2-metil-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 188

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 189

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-(4-tiomorfolinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 190

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(3*S*)-3-hidróxi-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 191

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-[4-(tetraidro-1,1-dióxido-3-tienil)-1-piperazinil]propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 192

1-[(2*S*,3*R*)-3-[4-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-di-hidro-3-oxopirazinil]amino]-2-metil-3-fenilpropil]- 4-piperidinacarboxamida

Exemplo 193

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 194

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-1-piperazinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 195

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-(4-piperidinilamino)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

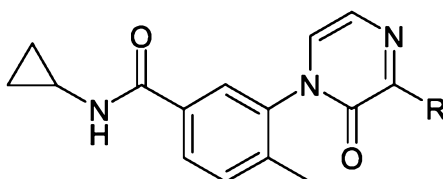
Exemplo 196

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-(5-metil-2,5-diazabicclo[2,2,1]hept-2-il)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

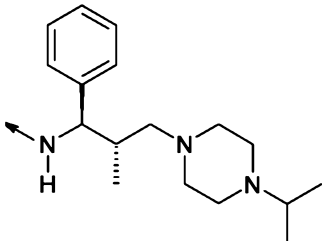
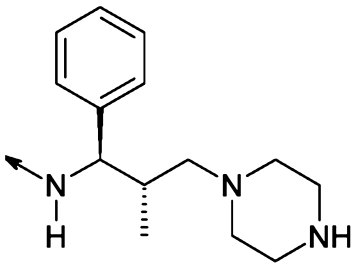
Exemplo 197

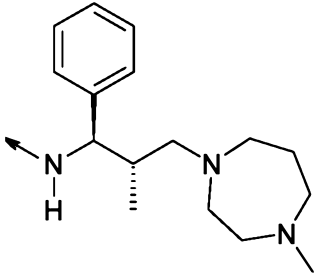
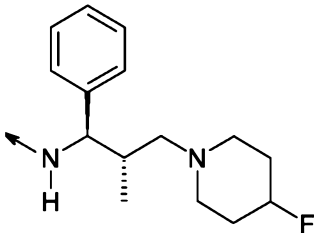
N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(2,2-dimetil-1-pirrolidinil)-2-metil-1-fenil-propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

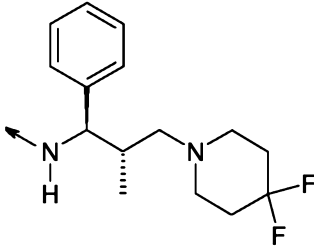
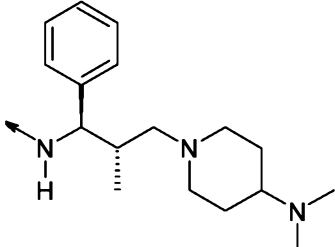
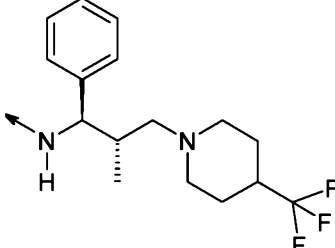
Tabela 5.

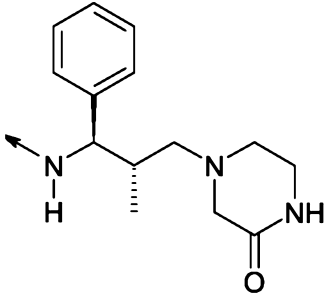
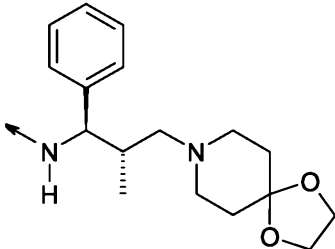


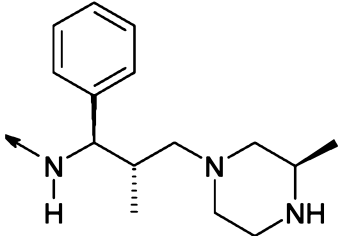
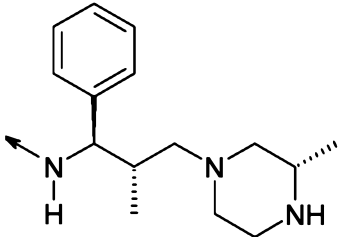
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ ou como indicado)
170		514	9,09 e 8,87 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,88 - 7,84 (1H, m), 7,74 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,37 - 7,20 (5H, m), 6,72 (1H, d), 6,62 (1H, d), 5,10 - 5,03 (1H, m), 3,10 - 2,96 (1H, m), 2,89 - 2,79 (1H, m), 2,75 - 2,66 (1H, m), 2,53 - 2,40 (1H, m), 2,16 - 2,02 (1H, m), 2,12 e 2,06 (3H, s), 1,96 - 1,84 (2H, m), 1,81 - 1,72 (1H, m), 1,63 - 1,42 (3H, m), 1,39 - 1,25 (2H, m), 0,85 (3H, d), 0,79 e 0,78 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)

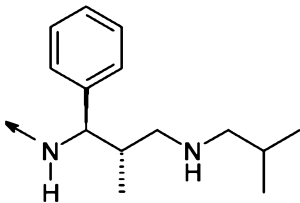
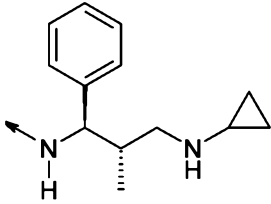
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ ou como indicado)
171		543	8,90 e 8,65 (1H, 2 x d), 8,44 e 8,39 (1H, 2 x d), 7,88 - 7,82 (1H, dt), 7,74 e 7,69 (1H, 2 x d), 7,48 e 7,47 (1H, 2 x d), 7,37 - 7,21 (5H, m), 6,73 (1H, d), 6,64 e 6,63 (1H, d), 5,10 - 5,02 (1H, m), 2,89 - 2,79 (1H, m), 2,64 - 2,19 (7H, m), 2,36-2,20 (2H, br m), 2,17 - 2,03 (1H, m), 2,13 e 2,06 (3H, 2 x s), 1,98 - 1,90 (1H, m), 0,92 (6H, d), 0,81 e 0,79 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,50 (2H, m)
172		501	9,32 e 9,19 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,41 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, dd), 7,74 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,39 - 7,20 (5H, m), 6,72 e 6,71 (1H, 2 x d), 6,62 (1H, d), 5,07 (1H, dd), 2,91 - 2,69 (m, 5H), 2,25 - 2,04 (3H, m), 2,11 e 2,05 (3H, 2 x s), 1,95 - 1,88 (1H, m), 0,78 e 0,76 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)

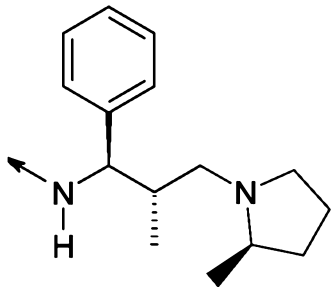
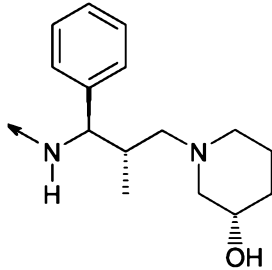
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ ou como indicado)
173		506	8,89 e 8,72 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, dd), 7,74 e 7,71 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,20 (5H, m), 6,735 e 6,73 (1H, 2 x d), 6,63 (1H, d), 5,13 - 5,04 (1H, m), 2,90 - 2,79 (1H, m), 2,75 - 2,50 (7H, m), 2,43-2,31 (2H, m), 2,27 - 2,04 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,12 e 2,06 (3H, 2 x s), 1,84 - 1,71 (2H, m), 0,79 e 0,77 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,65 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)
174		518	9,31 e 9,19 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, d), 7,74 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,39 - 7,21 (5H, m), 6,72 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,10 - 5,04 (1H, m), 4,71 (1H, d), 2,91 - 2,78 (1H, m), 2,73 - 1,71 (11H, m), 2,11 e 2,05 (3H, s), 0,78 e 0,77 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)

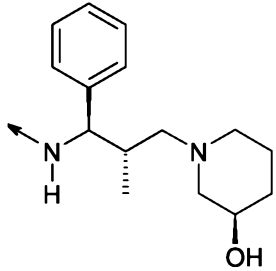
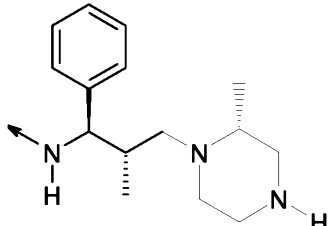
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ ou como indicado)
175		536	9,25 e 9,08 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, d), 7,74 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,39 - 7,22 (5H, m), 6,74 (1H, d), 6,64 (1H, d), 5,11 - 5,04 (1H, m), 2,89 - 2,79 (1H, m), 2,76 - 1,95 (11H, m), 2,11 e 2,05 (3H, 2 x s), 0,79 e 0,78 (3H, 2 x d), 0,73 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)
176		543	9,21 e 9,01 (1H, d), 8,44 e 8,39 (1H, 2 x d), 7,88 - 7,82 (1H, m), 7,74 e 7,69 (1H, 2 x d), 7,48 e 7,46 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,20 (5H, m), 6,72 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,10 - 5,02 (1H, m), 3,16 - 3,01 (1H, m), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,12, 2,10, 2,10 e 2,06 (9H, 4 x s), 2,19 - 1,49 (10H, m), 0,78 e 0,77 (3H, 2 x d), 0,71 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)
177		568	8,95 e 8,67 (1H, 2 x d), 8,44 e 8,39 (1H, 2 x d), 7,85 (1H, dd), 7,74 e 7,69 (1H, 2 x d), 7,48 e 7,47 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,21 (5H, m), 6,73 (1H, d), 6,64 (1H, d), 5,11 - 5,01 (1H, m), 3,23 - 3,08 (1H, m), 2,89 - 2,78 (2H, m), 2,57 - 1,54 (10H, m), 2,12 e 2,06 (3H, 2 x s), 0,82 e 0,79 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,50 (2H, m)

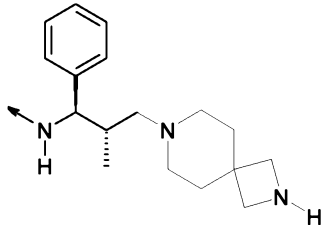
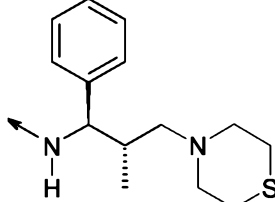
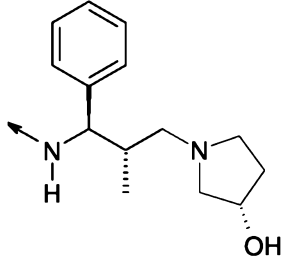
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ ou como indicado)
178		515	8,69 e 8,53 (1H, 2 x d), 8,46 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,85 (1H, d), 7,75 - 7,68 (2H, m), 7,48 e 7,47 (1H, 2 x d), 7,39 - 7,22 (5H, m), 6,75 e 6,74 (1H, 2 x d), 6,65 e 6,64 (1H, 2 x d), 5,11 - 5,03 (1H, m), 3,46 - 3,34 (1H, m), 3,21 - 3,10 (1H, m), 3,00 - 2,70 (4H, m), 2,44 - 2,29 (1H, m), 2,22 - 2,09 (1H, m), 2,11 e 2,04 (3H, 2 x s), 2,08 - 2,00 (1H, m), 0,83 e 0,82 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)
179		558	9,34 e 9,22 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,41 (1H, 2 x d), 7,87 (1H, dd), 7,73 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,21 (5H, m), 6,715 e 6,713 (1H, 2 x d), 6,62 (1H, d), 5,07 (1H, dd), 3,82 (4H, d), 2,89 - 2,78 (1H, m), 2,71 - 2,54 (1H, m), 2,42 - 2,25 (2H, m), 2,23 - 2,08 (1H, m), 2,11 e 2,05 (3H, 2 x s), 1,98 - 1,91 (1H, m), 1,88 - 1,77 (3H, m), 1,75 - 1,64 (3H, m), 0,77 e 0,76 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,51 (2H, m)

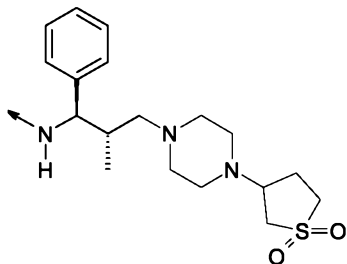
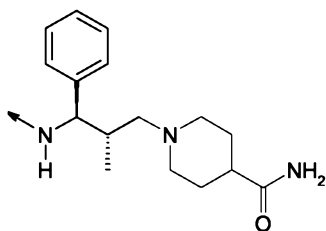
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ ou como indicado)
180		515	9,30 e 9,20 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,41 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, dd), 7,74 e 7,69 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,20 (5H, m), 6,715 e 6,711 (1H, 2 x d), 6,62 (1H, d), 5,10 - 5,02 (1H, m), 3,08 - 2,71 (4H, m), 2,64 - 2,55 (1H, m), 2,19 - 2,08 (1H, m), 2,11 e 2,05 (3H, 2 x s), 1,94 - 1,78 (4H, m), 1,46 - 1,36 (1H, m), 0,88 e 0,87 (3H, 2 x d), 0,78 e 0,76 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,58 - 0,51 (2H, m)
181		515	9,30 e 9,20 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,41 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, dd), 7,74 e 7,69 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,38 - 7,20 (5H, m), 6,715 e 6,711 (1H, 2 x d), 6,62 (1H, d), 5,10 - 5,02 (1H, m), 3,08 - 2,71 (4H, m), 2,64 - 2,55 (1H, m), 2,19 - 2,08 (1H, m), 2,11 e 2,05 (3H, 2 x s), 1,94 - 1,8 (3H, m), 1,46 - 1,36 (1H, m), 0,88 e 0,87 (3H, 2 x d), 0,78 e 0,76 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,58 - 0,51 (2H, m)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ ou como indicado)
182		488	8,61 e 8,52 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,39 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, dd), 7,74 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,47 (1H, 2 x d), 7,40 - 7,19 (5H, m), 6,74 e 6,73 (1H, 2 x d), 6,63 e 6,62 (1H, 2 x d), 5,09 - 5,02 (1H, m), 2,91 - 2,78 (1H, m), 2,35 - 2,13 (5H, m), 2,11 e 2,05 (3H, 2 x s), 1,81 - 1,59 (2H, m), 0,90 - 0,81 (9H, m), 0,73 - 0,63 (2H, m), 0,59 - 0,50 (2H, m)
183		472	8,46 e 8,39 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, 2 x d), 7,75 e 7,70 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,48 (1H, 2 x d), 7,46 - 7,21 (5H, m), 6,78 e 6,77 (1H, 2 x d), 6,68 e 6,67 (1H, 2 x d), 5,09 - 5,01 (1H, m), 2,90 - 2,79 (1H, m), 2,67 - 2,57 (1H, m), 2,53 - 2,2 (3H, m), 2,13 e 2,06 (3H, 2 x s), 0,99 - 0,89 (3H, m), 0,74 - 0,63 (2H, m), 0,61 - 0,41 (6H, m)

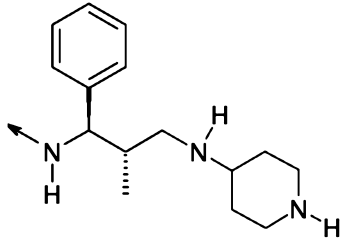
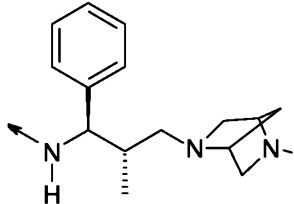
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ ou como indicado)
184		500	8,46 - 8,36 (m, 1H), 8,29 - 8,07 (m, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 6,78 - 6,74 (m, 1H), 6,66 - 6,62 (m, 1H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 2,94 - 2,88 (m, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,40 - 2,20 (m, 3H), 2,08 (d, 3H), 2,03 - 1,98 (m, 1H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 2H), 1,34 - 1,25 (m, 1H), 0,95 (t, 3H), 0,92 - 0,89 (m, 3H), 0,72 - 0,64 (m, 2H), 0,58 - 0,50 (m, 2H)
185		516	9,39 - 9,30 (m, 1H), 8,44 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 3H), 6,74 - 6,71 (m, 1H), 6,64 - 6,61 (m, 1H), 5,08 - 5,04 (m, 1H), 4,52 (t, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 3,08 - 2,91 (m, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 2,08 (d, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,89 (m, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 1H), 1,15 - 1,05 (m, 1H), 0,79 - 0,74 (m, 3H), 0,72 - 0,65 (m, 2H), 0,58 - 0,51 (m, 2H)

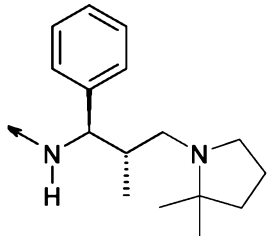
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ ou como indicado)
186		516	9,26 (dd, 1H), 8,47 - 8,39 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,08 - 5,02 (m, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,89 - 2,73 (m, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 2,07 (d, 3H), 1,98 - 1,92 (m, 1H), 1,85 - 1,63 (m, 4H), 1,61 - 1,49 (m, 1H), 1,10 - 0,97 (m, 1H), 0,80 - 0,73 (m, 3H), 0,72 - 0,64 (m, 2H), 0,60 - 0,51 (m, 2H)
187		515	8,47 - 8,38 (m, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 4H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 6,75 - 6,72 (m, 1H), 6,65 - 6,62 (m, 1H), 5,05 - 4,98 (m, 1H), 2,90 - 2,78 (m, 3H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 4H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 2,06 (d, 3H), 1,96 - 1,82 (m, 1H), 0,92 - 0,87 (m, 3H), 0,86 - 0,80 (m, 3H), 0,72 - 0,64 (m, 2H), 0,59 - 0,51 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ ou como indicado)
188		541	9,05 - 8,57 (m, 2H), 8,51 - 8,36 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,66 - 7,20 (m, 7H), 7,11 - 6,94 (m, 1H), 6,86 - 6,72 (m, 2H), 5,20 - 5,04 (m, 1H), 3,73 (s, 4H), 3,05 - 2,60 (m, 4H), 2,18 - 2,04 (m, 5H), 2,03 - 1,79 (m, 3H), 1,10 - 0,97 (m, 2H), 0,75 - 0,63 (m, 2H), 0,59 - 0,49 (m, 2H)
189		518	δ (CD ₃ OD) 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 5H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 5,34 - 5,26 (m, 1H), 3,72 - 3,34 (m, 3H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 3,09 - 2,89 (m, 4H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,19 (d, 3H), 1,08 - 0,99 (m, 3H), 0,83 - 0,75 (m, 2H), 0,65 - 0,55 (m, 2H)
190		502	9,18 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 4H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 2,90 - 2,79 (m, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 5H), 1,62 - 1,53 (m, 1H), 0,78 (d, 3H), 0,72 - 0,64 (m, 2H), 0,59 - 0,51 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ ou como indicado)
191		619	δ (CD ₃ OD) 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 4H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,76 - 6,73 (m, 1H), 6,54 - 6,51 (m, 1H), 5,12 - 5,07 (m, 1H), 3,26 - 3,11 (m, 2H), 3,07 - 2,94 (m, 2H), 2,87 - 2,60 (m, 7H), 2,59 - 2,24 (m, 6H), 2,22 - 2,12 (m, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 0,87 - 0,82 (m, 3H), 0,81 - 0,74 (m, 2H), 0,64 - 0,57 (m, 2H)
192		543	8,78 - 8,56 (m, 1H), 8,45 - 8,36 (m, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 4H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 6,72 - 6,70 (m, 1H), 6,64 - 6,58 (m, 2H), 5,06 - 5,01 (m, 1H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,46 - 2,34 (m, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 5H), 1,94 - 1,84 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 3H), 0,82 - 0,74 (m, 3H), 0,69 - 0,61 (m, 2H), 0,56 - 0,48 (m, 2H)

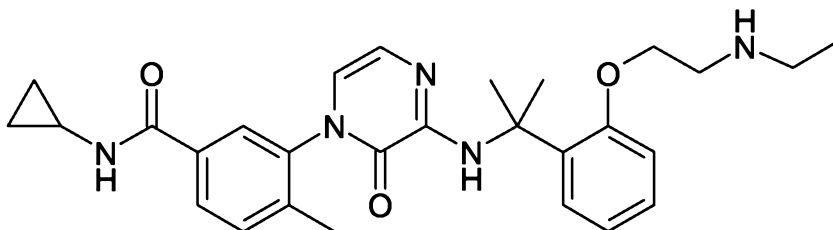
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ ou como indicado)
193		504	9,09 - 8,94 (m, 1H), 8,45 - 8,36 (m, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 4H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 6,60 - 6,57 (m, 1H), 5,07 - 5,01 (m, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 3,30 - 3,29 (m, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 2H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 3H), 0,91 - 0,89 (m, 3H), 0,89 - 0,87 (m, 3H), 0,82 - 0,78 (m, 3H), 0,70 - 0,62 (m, 2H), 0,56 - 0,49 (m, 2H)
194		529	9,44 - 8,84 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,24 - 8,13 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 4H), 7,03 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,12 - 5,06 (m, 1H), 3,46 - 3,26 (m, 3H), 3,02 - 2,95 (m, 1H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 4H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,26 - 1,12 (m, 6H), 0,79 - 0,74 (m, 3H), 0,73 - 0,65 (m, 2H), 0,58 - 0,51 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ ou como indicado)
195		515	δ (CD ₃ OD) 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,72 (d, J = 26,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 4H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 6,69 - 6,64 (m, 1H), 5,32 - 5,21 (m, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 3,23 - 2,99 (m, 3H), 2,92 - 2,78 (m, 3H), 2,59 - 2,44 (m, 1H), 2,31 - 2,13 (m, 5H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,04 - 0,96 (m, 3H), 0,83 - 0,74 (m, 2H), 0,66 - 0,57 (m, 2H)
196		527	9,61 - 9,15 (m, 1H), 8,46 - 8,39 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,36 - 7,15 (m, 5H), 6,70 - 6,67 (m, 1H), 6,61 - 6,56 (m, 1H), 5,06 - 4,86 (m, 1H), 3,19 - 3,16 (m, 1H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 2,90 - 2,56 (m, 5H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 2,37 - 2,31 (m, 1H), 2,20 - 2,19 (m, 3H), 2,05 (d, J = 20,5 Hz, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 1H), 1,60 - 1,51 (m, 1H), 0,98 - 0,92 (m, 1H), 0,77 - 0,73 (m, 2H), 0,70 - 0,62 (m, 2H), 0,57 - 0,49 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ ou como indicado)
197		514	9,06 - 8,52 (m, 1H), 8,46 - 8,33 (m, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 4H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 6,62 - 6,56 (m, 1H), 5,15 - 4,50 (m, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 2,35 - 2,20 (m, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 4H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,74 - 1,57 (m, 3H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,03 - 0,62 (m, 11H), 0,57 - 0,48 (m, 2H)

Exemplo 198

***N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]-1-metil-etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida.**

**a) 3,3-Dimetil-2(3*H*)-benzofuranona**

[00419] Uma solução de benzofuran-2(3*H*)-ona (20 g) dissolvida em DMF (250 mL) foi tratada com iodometano (33,4 mL) a 0 °C antes de adicionar carbonato de potássio (134 g) em porções durante um período de 10 minutos sob nitrogênio. A suspensão resultante foi agitada a 25 °C durante 3 dias. A mistura foi filtrada e os sólidos lavados com acetato de etila. O filtrado foi diluído com 2M de ácido clorídrico, extraído com acetato de etila. O orgânico foi secado (MgSO₄), filtrado e evaporado

para fornecer produto bruto. O produto bruto foi purificado (Cromatografia de SiO₂ eluindo com 30% de diclorometano em iso-hexano). Frações puras foram evaporadas até a secura para fornecer o composto do subtítulo (19,70 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7,32 - 7,08 (m, 4H), 1,53 (s, 6H).

b) 2-Hidróxi-α,α-dimetil-benzenoacetamida

[00420] 3,3-Dimetilbenzofuran-2(3H)-ona (Exemplo 198a, 19,7 g) foi dissolvida em amônia a 7N em metanol (50mL) sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 25 °C durante 16 horas. A mistura reacional foi evaporada para fornecer produto bruto. O sólido foi triturado com éter dietílico e filtrado para fornecer o composto do subtítulo (15,34 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7,18 (d, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,78 - 6,71 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 1,43 (s, 6H).

c) α,α-Dimetil-2-(fenilmetóxi)-benzenoacetamida

[00421] Uma solução de 2-hidróxi-α,α-dimetil-benzenoacetamida (Exemplo 198b, 15,34 g) dissolvida em DMF (150 mL) foi tratada com carbonato de potássio (11,83 g) e brometo de benzila (10,18 mL) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 25 °C durante 16 horas. A mistura reacional foi diluída com água (500 mL) e agitada durante 30 minutos. O sólido foi filtrado e lavado com água e secado em vácuo para fornecer o composto do subtítulo (19,45 g).

MS: APCI(+ve) 270 (M+H)⁺

d) α,α-Dimetil-2-(fenilmetóxi)- benzenometanamina

[00422] Uma solução de α,α-dimetil-2-(fenilmetóxi)-benzenoacetamida (Exemplo 198c, 19,45 g) dissolvida em acetonitrila (200 mL) e água (200 mL) foi tratada com (Bis(trifluoroacetóxi)iodo)benzeno (31,1 g) sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C durante 60 horas. A mistura reacional foi diluída com água (300 mL), e extraída com éter dietílico. A camada aquosa foi basificada a 0 °C com 2M de solução de NaOH e extraída com acetato de etila. O orgânico foi secado

(MgSO₄), filtrado e evaporado para fornecer o composto do subtítulo (13,26 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7,54 - 7,29 (m, 6H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,93 - 6,84 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,46 (s, 6H).

e) 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetóxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

[00423] O composto do subtítulo foi preparado usando α,α-dimetil-2-(fenilmetóxi)- benzenometanamina (Exemplo 198d) usando os métodos descritos no exemplo 134 para fornecer N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida que foi alquilada com 1-bromo-2-cloroetano como descrito no exemplo 167e para fornecer o produto do subtítulo.

MS: APCI(+ve) 481 (M+H)⁺.

f) N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

[00424] O composto do título foi preparado de 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (Exemplo 198e) e 70% de etilamina em água usando o método de exemplo 167f.

MS: APCI(+ve) 490 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,42 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 6,99 - 6,87 (m, 3H), 6,69 - 6,59 (m, 2H), 4,01 - 3,89 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 3H), 2,54 - 2,44 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,80 (s, 6H), 0,92 - 0,78 (m, 3H), 0,73 - 0,64 (m, 2H), 0,59 - 0,50 (m, 2H).

[00425] Os seguintes exemplos 199-213 (tabela 6) foram preparados de uma maneira similar ao Exemplo 198.

Exemplo 199

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(1-piperazinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 200

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(dietilamino)etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 201

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(1-piperidinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 202

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(4-metil-1-piperazinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 203

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(4-morfolinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 204

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[4-(metilamino)butóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 205

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]butóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 206

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[4-(4-metil-1-piperazinil)butóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 207

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 208

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[3-(4-metil-1-piperazinil)propóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 209

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[1-metil-2-(4-metil-1-piperazini)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 210

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxietil)amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 211

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

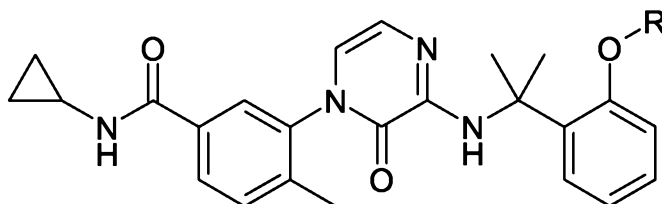
Exemplo 212

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

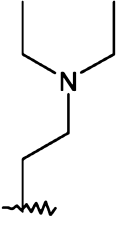
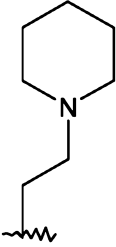
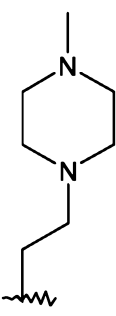
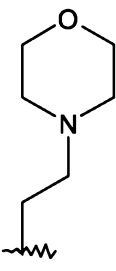
Exemplo 213

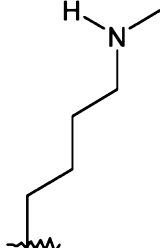
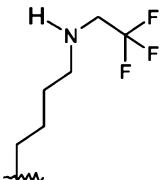
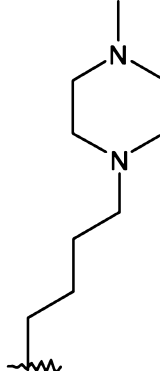
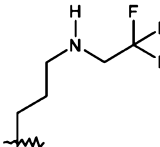
N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- 6-benzamida

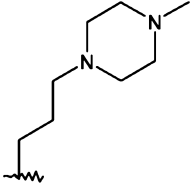
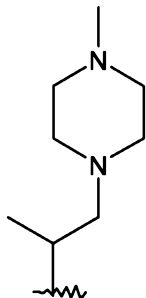
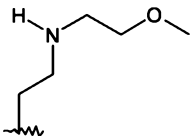
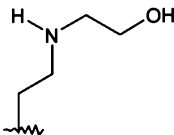
Tabela 6

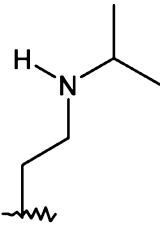
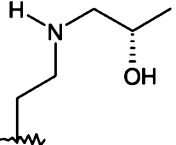


Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
199		531	8,43 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,99 - 6,83 (m, 3H), 6,68 - 6,58 (m, 2H), 4,06 - 3,91 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 6H), 2,39 - 2,28 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,87 (s, 6H), 0,73 - 0,63 (m, 2H), 0,60 - 0,50 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
200		517	8,47 - 8,38 (m, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 6,93 - 6,83 (m, 2H), 6,68 - 6,58 (m, 2H), 3,98 - 3,85 (m, 2H), 2,86 - 2,70 (m, 3H), 2,53 - 2,46 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,87 (s, 6H), 0,92 (t, 6H), 0,72 - 0,65 (m, 2H), 0,59 - 0,52 (m, 2H)
201		530	8,43 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,00 - 6,84 (m, 3H), 6,68 - 6,57 (m, 2H), 4,06 - 3,90 (m, 2H), 2,89 - 2,78 (m, 1H), 2,70 - 2,58 (m, 2H), 2,44 - 2,32 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,79 (s, 6H), 1,52 - 1,28 (m, 6H), 0,74 - 0,64 (m, 2H), 0,60 - 0,51 (m, 2H)
202		545	8,44 - 8,36 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 6,97 - 6,84 (m, 3H), 6,67 - 6,56 (m, 2H), 4,00 - 3,89 (m, 2H), 2,87 - 2,76 (m, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 2H), 2,45 - 2,17 (m, 8H), 2,13 - 2,03 (m, 6H), 1,76 (s, 6H), 0,68 - 0,62 (m, 2H), 0,56 - 0,49 (m, 2H)
203		532	8,44 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,01 - 6,85 (m, 3H), 6,69 - 6,60 (m, 2H), 4,06 - 3,97 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 4H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,88 (s, 6H), 0,73 - 0,66 (m, 2H), 0,60 - 0,53 (m, 2H)

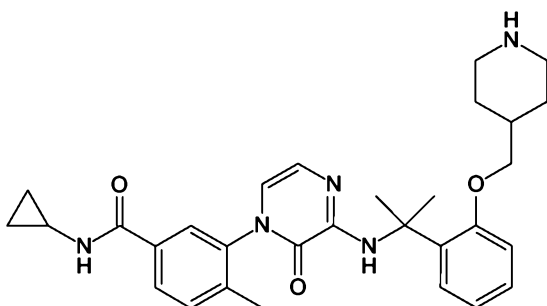
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
204		504	8,53 - 8,44 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,01 - 6,86 (m, 3H), 6,74 - 6,59 (m, 2H), 4,01 - 3,86 (m, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,50 - 2,43 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,91 (s, 6H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,61 - 1,51 (m, 2H), 0,75 - 0,65 (m, 2H), 0,61 - 0,51 (m, 2H)
205		572	8,48 - 8,39 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 2H), 6,99 - 6,85 (m, 3H), 6,71 - 6,57 (m, 2H), 4,00 - 3,86 (m, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,78 (s, 6H), 1,78 - 1,68 (m, 2H), 1,61 - 1,51 (m, 2H), 0,74 - 0,64 (m, 2H), 0,58 - 0,48 (m, 2H)
206		573	8,50 - 8,42 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 7,02 - 6,87 (m, 3H), 6,75 - 6,60 (m, 2H), 4,03 - 3,88 (m, 2H), 2,94 - 2,79 (m, 1H), 2,36 - 2,21 (m, 10H), 2,17 - 2,09 (m, 6H), 1,89 - 1,82 (m, 6H), 1,79 - 1,72 (m, 2H), 1,62 - 1,52 (m, 2H), 0,75 - 0,65 (m, 2H), 0,62 - 0,53 (m, 2H)
207		558	8,48 - 8,38 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 3H), 6,71 - 6,60 (m, 2H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 2,89 - 2,70 (m, 3H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,79 (s, 7H), 0,74 - 0,63 (m, 2H), 0,58 - 0,47 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
208		559	8,44 - 8,37 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,99 - 6,85 (m, 3H), 6,73 - 6,59 (m, 2H), 4,02 - 3,85 (m, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 2,45 - 2,16 (m, 10H), 2,15 - 2,05 (m, 6H), 1,91 - 1,81 (m, 8H), 0,73 - 0,63 (m, 2H), 0,58 - 0,48 (m, 2H)
209		559	8,45 - 8,40 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 7,16 - 7,16 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,87 - 6,85 (m, 2H), 6,64 (ddd, 2H), 4,67 - 4,63 (m, 1H), 2,84 (d, 2H), 2,36 - 2,25 (m, 6H), 2,11 (t, 6H), 2,08 (s, 2H), 1,86 (d, 3H), 1,79 (d, 3H), 1,12 (dd, 3H), 0,69 (dd, 2H), 0,56 - 0,54 (m, 2H)
210		520	8,47 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 3H), 6,65 (d, 2H), 4,04 - 3,89 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,92 - 2,82 (m, 3H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,89 (s, 6H), 0,74 - 0,63 (m, 2H), 0,60 - 0,49 (m, 2H)
211		506	8,45 - 8,39 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,99 - 6,85 (m, 3H), 6,69 - 6,59 (m, 2H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 3H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,83 (d, 6H), 0,74 - 0,63 (m, 2H), 0,61 - 0,50 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
212		504	8,44 - 8,40 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 6,99 - 6,87 (m, 3H), 6,69 - 6,60 (m, 2H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 2,90 - 2,80 (m, 3H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,87 - 1,80 (m, 6H), 0,89 (d, 6H), 0,72 - 0,66 (m, 2H), 0,57 - 0,52 (m, 2H)
213		520	8,48 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 7,00 - 6,85 (m, 3H), 6,64 (d, 2H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 4,03 - 3,89 (m, 2H), 3,67 - 3,53 (m, 1H), 2,95 - 2,81 (m, 3H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,87 (s, 6H), 0,97 (d, 3H), 0,73 - 0,64 (m, 2H), 0,59 - 0,51 (m, 2H)

Exemplo 214

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(4-piperidinilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



[00426] N-Ciclopropil-3-(3-(2-(2-hidroxifenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida (Exemplo 134, 0,172 g), carbonato de potássio (0,114g) e 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (0,114 g) foram agitados juntos em acetonitrila (10 mL) ao refluxo durante a noite. A mistura reacional resfriada foi evaporada até a secura e o resíduo dividido entre acetato de etila (20mL) e água

(20mL). A camada aquosa separada foi também extraída em acetato de etila (2 x 20mL), os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄) e evaporados. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e tratado com ácido trifluoroacético (1 ml), após agitar em temperatura ambiente durante 1 hora, o solvente foi evaporado para deixar o produto bruto. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Gemini - acetonitrila/ 0,2% de fase móvel de amônia) produziu o composto do título como um sólido (50 mg).

MS: APCI(+ve) 516 (M+H)⁺ .

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,44 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (q, 2H), 3,80 - 3,69 (m, 2H), 2,95 - 2,78 (m, 2H), 2,46 - 2,33 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (s, 6H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,25 - 1,01 (m, 4H), 0,76 - 0,45 (m, 4H) .

[00427] Os seguintes exemplos 215-219 (tabela 7) foram preparados de uma maneira similar ao Exemplo 214.

Exemplo 215

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-(3-azetidilóxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 216

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(3-pirrolidinilóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 217

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(4-piperidinil)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 218

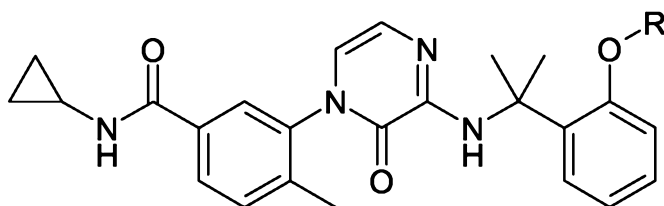
N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(3-piperidinilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 219

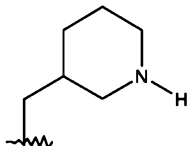
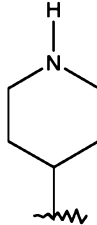
N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(4-piperidinilóxi)fenil]etil]amino]-

2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Tabela 7

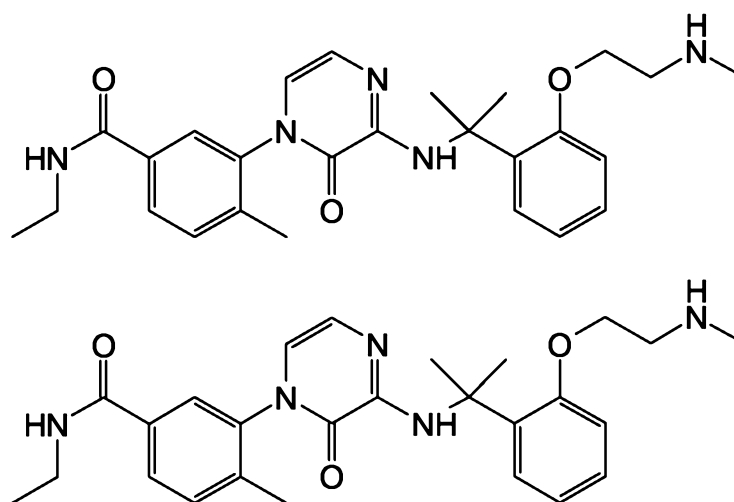


Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
215		474	8,49 - 8,41 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 6,67 - 6,61 (m, 3H), 4,95 - 4,89 (m, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 3,50 - 3,36 (m, 3H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,88 (s, 6H), 0,73 - 0,64 (m, 2H), 0,59 - 0,50 (m, 2H)
216		488	8,55 - 8,42 (m, 1H), 7,93 - 7,80 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 3H), 6,68 - 6,60 (m, 2H), 4,89 - 4,80 (m, 1H), 3,03 - 2,59 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,87 - 1,57 (m, 8H), 0,74 - 0,64 (m, 2H), 0,58 - 0,48 (m, 2H)
217		530	8,49 - 8,42 (m, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 2H), 6,67 - 6,56 (m, 2H), 3,98 - 3,87 (m, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 3H), 2,37 - 2,27 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 1,65 - 1,47 (m, 6H), 1,05 - 0,88 (m, 2H), 0,70 - 0,61 (m, 2H), 0,57 - 0,48 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
218		516	8,48 - 8,40 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,71 - 6,59 (m, 2H), 3,85 - 3,69 (m, 2H), 3,05 - 2,99 (m, 1H), 2,89 - 2,73 (m, 2H), 2,44 - 2,27 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,86 (s, 6H), 1,56 - 1,50 (m, 1H), 1,37 - 1,14 (m, 2H), 0,72 - 0,65 (m, 2H), 0,58 - 0,51 (m, 2H)
219		502	8,46 - 8,41 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 2H), 6,69 - 6,60 (m, 2H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 2,94 - 2,80 (m, 3H), 2,59 - 2,52 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,87 (s, 8H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 0,72 - 0,65 (m, 2H), 0,58 - 0,51 (m, 2H)

Exemplo 220

***N*-Etil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



a) éster metílico de ácido 3-[5-Bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico

[00428] Uma solução de α,α -dimetil-2-(fenilmetóxi)-benzenometanamina (Exemplo 198d, 1,5 g) dissolvida em dioxano (52,2 mL) foi tratada com 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 1b, 2,499 g) e *N*-etil-diisopropilamina (1,083 mL) sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 100 °C durante 10 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com água (50 mL), e extraída com acetato de etila (100 mL X 2). O orgânico foi secado (MgSO_4), filtrado e evaporado. O produto bruto foi triturado com 50% de éter dietílico em iso-hexano durante 3 horas. O sólido foi filtrado para fornecer o composto do subtítulo (2,405 g).

MS: APCI(+ve) 563 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

b) éster metílico de ácido 3-[3-[[1-(2-Hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico

[00429] Ao éster metílico de ácido 3-[5-bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Exemplo 220a, 2 g) em etanol (50 mL) foram adicionados formiato de amônio (3,14 g) e 10% de Pd/C (0,378 g) e a reação aquecida a 75 °C durante 1 hora. A reação foi filtrada através de celite e o filtrado concentrado em vácuo. A mistura reacional foi diluída com água (250 mL) e extraída com diclorometano (250 mL). A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o composto do subtítulo (1,410 g).

MS: APCI(+ve) 394 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

c) éster metílico de ácido 4-Metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[metil[(fenilmetóxi)carbonil]amino]etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzoico

[00430] Ao éster metílico de ácido 3-[3-[[1-(2-Hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Exemplo 220b, 2,495 g) em acetonitrila (150 mL) foi adicionado carbonato de potássio (1,753 g) seguido por 2-cloroetil(metil)carbamato de benzila (J. Med. Chem.,

1992, 35 (17), 3246, 1,660 g) e a reação aquecida a 85 °C durante 72 horas sob nitrogênio. Mais 2-cloroetil(metil)carbamato de benzila (0,58 g) e carbonato de potássio (0,35 g) foram adicionados e a reação agitada durante 2 dias. A mistura reacional foi resfriada, evaporada até a secar e o resíduo dividido entre água e diclorometano e a camada orgânica separada. O aquoso foi também extraído com diclorometano (2x) e os orgânicos combinados secados (Na₂SO₄) e evaporados. Purificação (Cromatografia de SiO₂ eluindo com 40-100 % de acetato de etila) forneceu o produto do subtítulo (1,97 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7,96 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (s, 5H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 6,91 (t, 3H), 6,65 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,09 - 3,99 (m, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,92 (d, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,99 (d, 2H), 1,80 (s, 6H)

d) ácido 4-Metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[metil[(fenilmetóxi)carbonil]amino]etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzoico

[00431] Ao éster metílico de ácido 4-Metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[metil[(fenilmetóxi)carbonil]amino]etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzoico (Exemplo 220c, 1,97 g) em THF (11 mL) foi adicionado mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,424 g) em água (5,5 mL) (suspensão sonicada) e a reação agitada durante 16 horas em temperatura ambiente. Água foi adicionada e a solução acidificada com 2M de ácido clorídrico e em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada. Trituração com éter dietílico / iso-hexano produziu o composto do subtítulo (1,790 g).

MS: APCI(+ve) 571 (M+H)+.

¹H RMN δ(DMSO-d₆) 7,95 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,32 (s, 6H), 7,19 (d, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 3H), 6,66 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,06 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,92 (d, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,80 (s, 6H).

e) éster fenilmetílico de ácido [2-[2-[1-[[4-[5-[(Etilamino)carbonil]-

2-metilfenil]-3,4-di-hidro-3-oxopirazinil]amino]-1-metiletil]fenóxi]etil]metil-carbâmico

[00432] Ao ácido 4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[metil[(fenilmetóxi)carbonil]amino]etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzoico (Exemplo 220d, 0,14g) em DMF (3 mL) foi adicionado tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (0,158 g) seguido por *N*-etil-diisopropilamina (0,212 mL) e a reação agitada durante 15 minutos antes de etilamina (0,032 mL) ser adicionada e a reação agitada durante 3 horas. A reação foi diluída com água e a camada aquosa extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4) e solventes removidos em vácuo para fornecer o produto do subtítulo (1,10 g).

MS: APCI(+ve) 598 (M+H)⁺.

f) *N*-Etil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida

[00433] Ao éster fenilmetílico de ácido [2-[2-[1-[[4-[5-[(etilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-di-hidro-3-oxopirazinil]amino]-1-metiletil]fenóxi]etil]metil-carbâmico (Exemplo 220d, 1,10 g) foi adicionado etanol (10 mL) e isto foi bombeado através de um cartucho de Pd/C a 1 mL / min sob H_2 máx a 50 °C sobre um hidrogenador H-Cube. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo em seguida apreendido em acetonitrila. Purificação por HPLC preparativa (Coluna ACE, 0,2% de eluente de TFA:acetonitrila) seguida por tratamento com resina SCX (eluído com metanol (descartado) seguido por NH_3 a 7N em metanol e coletadas as frações básicas) e trituração com éter dietílico forneceu o produto do título (2 mg).

MS: APCI(+ve) 464 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO- d_6) 8,49 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,67 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,05 - 3,98 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,96 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,10

(s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,11 (t, 3H)

[00434] Os seguintes exemplos 221-229 (tabela 8) foram preparados de uma maneira similar ao Exemplo 220:

Exemplo 221

1-[4-Metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]benzoil]-azetidina

Exemplo 222

N-Etóxi-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 223

4-Metil-*N*-(1-metiletil)-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 224

N-Ciclobutil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 225

N-(2-Fluoroetil)-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 226

4-Metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-(2-metilpropil)-benzamida

Exemplo 227

4-Metil-*N*-(1-metilciclopropil)-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

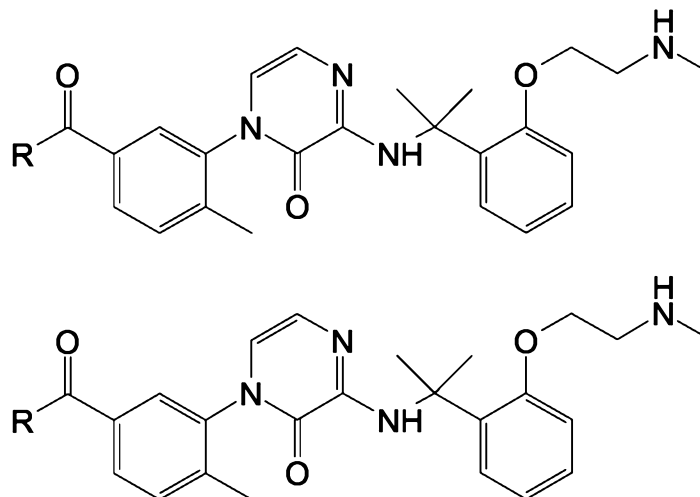
Exemplo 228

N-(2-Hidroxietil)-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

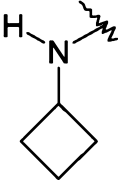
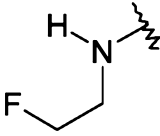
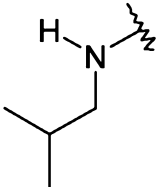
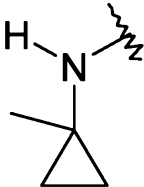
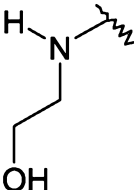
Exemplo 229

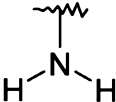
4-Metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Tabela 8



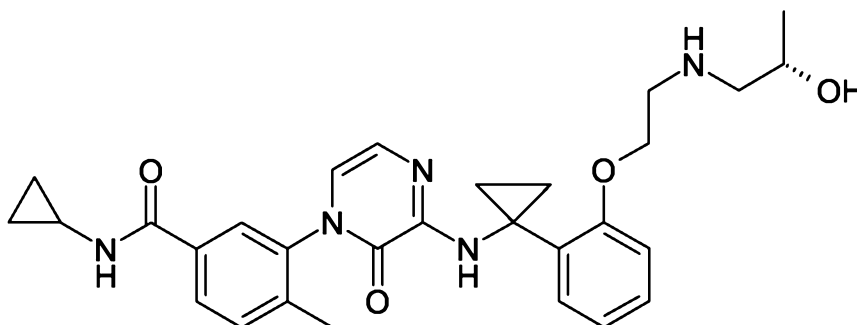
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
221		476	7,64 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 3H), 6,62 (ddd, 2H), 4,33 (d, 2H), 4,06 - 3,93 (m, 3H), 3,44 (q, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,27 - 2,25 (m, 3H), 2,11 - 2,06 (m, 3H), 1,83 (s, 6H), 1,06 (td, 2H)
222		480	7,78 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,26 - 4,09 (m, 2H), 3,92 (q, 2H), 3,40 - 3,23 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,21 (t, 3H)
223		478	8,23 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 3H), 6,67 (dd, 2H), 4,15 - 4,06 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,44 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,84 (d, 6H), 1,15 (d, 6H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
224		490	8,64 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,23 (dd, 2H), 6,98 (q, 2H), 6,67 (dd, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,21 - 4,15 (m, 2H), 3,40 - 3,26 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (t, 2H), 1,88 (s, 6H), 1,72 - 1,61 (m, 2H)
225		482	8,73 (s, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 2H), 7,53 - 7,37 (m, 2H), 7,17 (d, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,56 (d, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,84 (d, 6H)
226		492	8,47 (s, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 3H), 6,68 - 6,63 (m, 2H), 4,09 - 3,91 (m, 1H), 3,18 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,84 - 2,82 (m, 2H), 2,09 (d, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,83 (s, 6H), 1,20 - 1,09 (m, 6H)
227		490	8,66 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 3H), 6,64 (dd, 2H), 3,96 (dtd, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,83 (s, 6H), 1,35 (s, 3H), 0,73 - 0,70 (m, 2H), 0,61 - 0,57 (m, 2H)
228		480	8,47 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,90 (s, 3H), 6,64 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,31 - 3,31 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (s, 6H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
229		436	7,98 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,90 (t, 2H), 6,65 (q, 2H), 3,96 (ddd, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (d, 6H)

Exemplo 230

***N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida**



[00435] 3-(3-(1-(2-(2-Cloroetóxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (Exemplo 167e, 100 mg) e (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (0,247 mL) foram agitados juntos em dioxano (3 mL) em um tubo selado a 100 °C durante 24 horas. Purificação da solução resfriada por HPLC preparativa (Coluna Xbridge - acetonitrila/ 0,2% de fase móvel de amônia) produziu o composto do título (60 mg).

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,36 (d,1H), 7,85 (d,1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,20 (t,1H), 6,96 (d,1H), 6,90 - 6,81 (m, 2H), 6,70 (d,1H), 4,41 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,69 (s, 1H), 2,96 (t, 2H), 2,89 - 2,75 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,24 - 1,12 (m, 4H), 1,02 (d, 3H), 0,71 - 0,62 (m, 2H), 0,56 - 0,48 (m, 2H).

[00436] Os seguintes exemplos 231-249 (tabela 9) foram preparados de uma maneira similar ao Exemplo 230:

Exemplo 231

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxietil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 232

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 233

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 234

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 235

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(hexa-hidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 236

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(3*R*)-3-hidróxi-1-pirrolidinil]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 237

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 238

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 239

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 240

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1-[2-[2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 241

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilmetilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 242

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 243

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1-[2-[2-(1-piperazinil)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 244

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 245

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-fluoroetil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 246

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-metilpropil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 247

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 248

3-[3-[[1-[2-[2-(ciclobutilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida

Exemplo 249

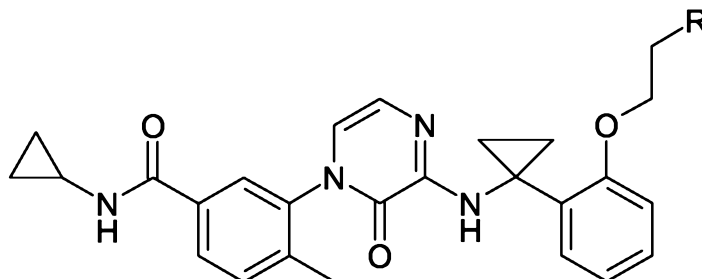
N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1*R*)-2-hidróxi-1-metiletil]amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 250

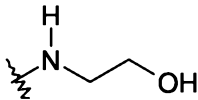
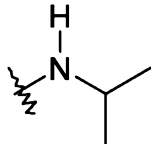
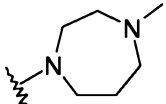
N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-hidroxipropil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

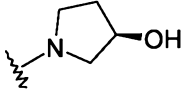
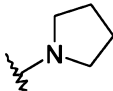
Exemplo 251

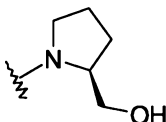
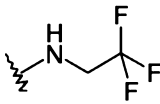
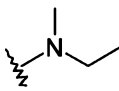
3-[3-[[1-[2-(2-aminoetóxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida

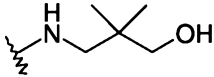
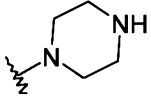
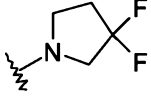
Tabela 9

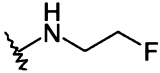
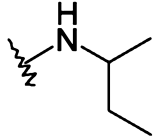
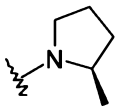
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ a menos que indicado)
231		518	8,37 - 8,32 (1H, m), 7,84 (1H, d), 7,68 (1H, s), 7,47 (2H, t), 7,36 (1H, s), 7,19 (1H, t), 6,95 (1H, d), 6,90 - 6,81 (3H, m), 6,70 (1H, d), 4,06 (2H, t), 3,38 (2H, t), 3,18 (3H, s), 2,99 - 2,91 (1H, m), 2,87 - 2,69 (2H, m), 2,06 (3H, s), 1,27 - 1,10 (6H, m), 0,73 - 0,61 (2H, m), 0,56 - 0,46 (2H, m)
232		573	δ (CD ₃ OD) 7,81 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 4H), 2,63 - 2,52 (m, 4H), 2,48 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,29 - 1,15 (m, 3H), 1,14 - 1,08 (m, 1H), 0,79 - 0,72 (m, 2H), 0,61 - 0,55 (m, 2H).

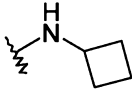
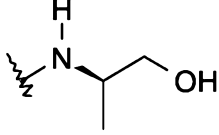
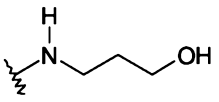
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ a menos que indicado)
233		504	8,35 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,52 - 7,43 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,23 - 7,15 (1H, m), 6,96 (1H, d), 6,89 - 6,82 (2H, m), 6,70 (1H, d), 4,42 (1H, t), 4,06 (2H, t), 2,96 (2H, t), 2,88 - 2,75 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,06 (3H, s), 1,22 - 0,98 (6H, m), 0,71 - 0,61 (2H, m), 0,57 - 0,47 (2H, m)
234		502	8,35 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (t, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 3H), 6,71 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,87 - 2,70 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,29 - 1,11 (m, 2H), 0,98 (d, 6H), 0,88 - 0,79 (m, 2H), 0,71 - 0,61 (m, 2H), 0,56 - 0,46 (m, 2H)
235		557	(CD ₃ OD) 7,79 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 4H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,85 - 1,78 (m, 2H), 1,32 - 1,05 (m, 5H), 0,89 - 0,81 (m, 1H), 0,77 - 0,70 (m, 2H), 0,59 - 0,52 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ a menos que indicado)
236		530	δ (CD ₃ OD) 7,80 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,04 - 2,85 (m, 4H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 2H), 2,17 - 2,06 (m, 4H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,26 - 1,15 (m, 2H), 1,15 - 1,08 (m, 1H), 0,95 - 0,81 (m, 1H), 0,78 - 0,71 (m, 2H), 0,59 - 0,54 (m, 2H)
237		488	δ (CD ₃ OD) 7,80 (d, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,95 - 6,82 (m, 2H), 6,57 - 6,50 (m, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 2,91 - 2,84 (m, 2H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,41 - 2,34 (m, 6H), 2,12 - 2,05 (m, 3H), 1,32 - 1,07 (m, 4H), 0,78 - 0,71 (m, 2H), 0,60 - 0,52 (m, 2H)
238		514	δ (CD ₃ OD) 7,80 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,83 - 1,77 (m, 4H), 1,25 - 1,15 (m, 3H), 1,15 - 1,08 (m, 1H), 0,90 - 0,81 (m, 1H), 0,78 - 0,71 (m, 2H), 0,59 - 0,54 (m, 2H)

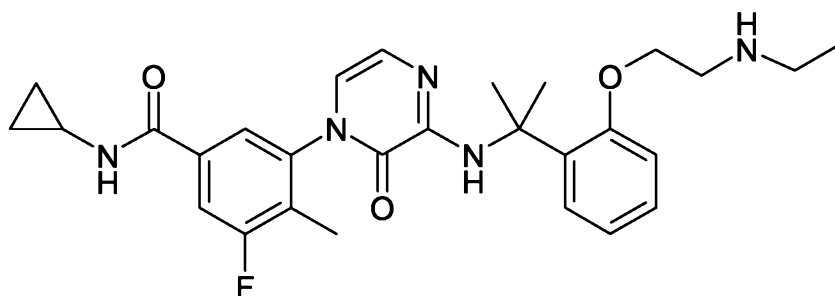
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ a menos que indicado)
239		544	δ (CD ₃ OD) 7,83 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 2H), 6,58 (d, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 2H), 3,62 - 3,48 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 2H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,32 - 1,08 (m, 4H), 0,92 - 0,84 (m, 1H), 0,81 - 0,74 (m, 2H), 0,63 - 0,57 (m, 2H)
240		542	δ (CD ₃ OD) 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 3,80 - 3,71 (m, 2H), 3,57 - 3,52 (m, 1H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,25 - 3,21 (m, 1H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,58 - 1,52 (m, 1H), 1,52 - 1,44 (m, 2H), 1,41 - 1,34 (m, 1H), 1,28 - 1,21 (m, 1H), 0,89 - 0,83 (m, 2H), 0,70 - 0,64 (m, 2H)
241		502	δ (CD ₃ OD) 7,81 (d, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,77 - 6,72 (m, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 2H), 3,77 - 3,59 (m, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,53 - 1,11 (m, 9H), 0,78 (d, 2H), 0,62 - 0,55 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ a menos que indicado)
242		546	δ (CD ₃ OD) 7,90 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,70 - 3,58 (m, 2H), 3,58 - 3,55 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,72 - 1,65 (m, 1H), 1,64 - 1,58 (m, 1H), 1,57 - 1,50 (m, 1H), 1,43 - 1,34 (m, 1H), 1,05 (s, 6H), 0,86 (d, 2H), 0,72 - 0,66 (m, 2H)
243		529	δ (CD ₃ OD) 7,80 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,85 (t, 3H), 2,82 - 2,76 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,25 - 1,08 (m, 6H), 0,90 - 0,81 (m, 2H), 0,79 - 0,72 (m, 2H), 0,60 - 0,55 (m, 2H)
244		550	δ (CD ₃ OD) 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,91 (q, 2H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,70 (t, 3H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,50 - 2,36 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,31 (m, 2H), 1,22 - 1,12 (m, 1H), 0,80 - 0,71 (m, 2H), 0,61 - 0,55 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ a menos que indicado)
245		506	δ (CD ₃ OD) 7,80 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,03 - 6,93 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,69 - 4,64 (m, 1H), 4,57 - 4,52 (m, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 2H), 3,70 - 3,55 (m, 2H), 3,52 - 3,39 (m, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 1H), 1,40 - 1,24 (m, 3H), 1,19 - 1,10 (m, 2H), 0,77 (d, 2H), 0,63 - 0,54 (m, 2H)
246		516	9,03 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,94 - 6,77 (m, 2H), 4,36 - 4,15 (m, 2H), 3,57 - 3,33 (m, 2H), 2,91 - 2,74 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,51 - 1,19 (m, 4H), 1,06 - 0,87 (m, 2H), 0,80 - 0,71 (m, 3H), 0,68 - 0,50 (m, 4H)
247		528	8,37 (d, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 2H), 3,88 - 3,29 (m, 2H), 2,90 - 2,76 (m, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,03 - 1,77 (m, 5H), 1,72 - 1,46 (m, 2H), 1,31 (d, 3H), 1,14 - 0,99 (m, 2H), 0,73 - 0,60 (m, 2H), 0,55 - 0,48 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ a menos que indicado)
248		514	δ (CD ₃ OD) 7,78 (d, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 6,89 - 6,85 (m, 1H), 6,64 - 6,60 (m, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 5H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,47 - 1,34 (m, 1H), 1,33 - 1,18 (m, 2H), 1,17 - 1,10 (m, 1H), 1,05 - 0,97 (m, 1H), 0,88 - 0,81 (m, 1H), 0,79 - 0,72 (m, 2H), 0,60 - 0,53 (m, 2H)
249		518	8,34 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,66 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,32 (1H, s), 7,17 (1H, t), 6,93 (1H, d), 6,86 - 6,81 (2H, m), 6,67 (1H, d), 4,52 - 4,43 (1H, m), 4,11 - 3,95 (2H, m), 3,41 - 3,13 (4H, m), 3,03 - 2,86 (2H, m), 2,85 - 2,77 (1H, m), 2,73 - 2,63 (1H, m), 2,03 (3H, s), 1,24 - 0,96 (2H, m), 0,92 (3H, d), 0,68 - 0,61 (2H, m), 0,54 - 0,47 (2H, m)
250		518	8,35 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,19 (td, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,82 (octeto, 1H), 2,66 (t, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,56 (quinteto, 2H), 1,23 - 1,13 (m, 3H), 1,06 - 1,01 (m, 1H), 0,69 - 0,64 (m, 2H), 0,54 - 0,50 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ a menos que indicado)
251		460	8,33 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 2H), 7,17 (td, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,84 - 6,81 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 3,94 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,80 (octeto, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,21 - 1,14 (m, 3H), 1,03 - 1,00 (m, 1H), 0,66 - 0,62 (m, 2H), 0,52 - 0,48 (m, 2H)

Exemplo 252***N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzamida****a) Éster metílico de ácido 2-cloro-5-fluoro-4-metil-benzoico**

[00437] A uma solução de 1-bromo-2-cloro-5-fluoro-4-metilbenzeno (70 g) dissolvida em acetato de etila (400 mL) foram adicionados *N,N*-di-isopropiletilamina (161 mL), aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (5,15 g) e metanol (120 mL). A mistura resultante foi agitada a 90 °C durante 24 horas sob monóxido de carbono (400 kPa (4 bar)) em uma autoclave de 1,5 L. Mais aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (2,57g) foi adicionado e a reação aquecida a 90 °C durante mais 3 horas. A mistura reacional resfriada foi evaporada até a secura e o resíduo purificado por cromatografia de sílica, eluindo com 50% de diclorometano em iso-hexano para fornecer o composto do subtítulo (57,7 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7,64 - 7,50 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,31

(s, 3H).

b) ácido 2-Cloro-5-fluoro-4-metil-benzoico

[00438] Uma solução de éster metílico de ácido 2-cloro-5-fluoro-4-metil-benzoico (Exemplo 252a, 57,77 g) em metanol (400 mL) foi tratada com solução a 2 M de hidróxido de sódio (285 mL) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 25 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi extraída com éter dietílico (descartado) e a camada aquosa diluída com 2 M de ácido clorídrico (250 mL). A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (500 mL). Os orgânicos combinados foram secados (MgSO_4), filtrados e evaporados para fornecer o composto do subtítulo (51,6 g).

^1H RMN δ (DMSO-d_6) 13,66 (s, 1H), 7,68 - 7,39 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).

c) ácido 2-Cloro-5-fluoro-4-metil-3-nitro-benzoico

[00439] Uma solução de ácido 2-cloro-5-fluoro-4-metilbenzoico (Exemplo 252b, 51,57 g) dissolvida em ácido sulfúrico concentrado (143 mL) foi tratada com nitrato de potássio (32,4 g) em porções durante 10 minutos a 0 °C sob nitrogênio. A mistura resultante foi deixada aquecer para a temperatura ambiente antes de agitar a 50 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi extinta com água gelada e o precipitado foi coletado e secado em vácuo para fornecer o composto do subtítulo (65,5 g).

^1H RMN δ (DMSO-d_6) 7,94 (d, 1H), 2,26 (s, 3H).

d) éster metílico de ácido 2-Cloro-5-fluoro-4-metil-3-nitro-benzoico

[00440] Uma solução de clorotrimetilsilano (200 mL) em metanol (300 mL) foi tratada com ácido 2-cloro-5-fluoro-4-metil-3-nitrobenzoico (Exemplo 252c, 65,5 g) em porções sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C durante 16 horas. Mais clorotrimetilsilano (100 mL) foi adicionado e a reação aquecida a 50 °C durante 6 horas. A mistura reacional foi evaporada para fornecer produto bruto que foi diluído com

água e extraído com acetato de etila (300 mL). O extrato orgânico foi secado (MgSO_4), filtrado e evaporado para fornecer o composto do subtítulo (53,4 g).

^1H RMN δ DMSO- d_6) 7,99 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

e) éster metílico de ácido 3-Amino-5-fluoro-4-metil-benzoico

[00441] Éster metílico de ácido 2-Cloro-5-fluoro-4-metil-3-nitro-benzoico (Exemplo 252d, 53 g), 5% de Pd/C (9 g) e formiato de amônio (80 g) foram agitados juntos em etanol (500 mL) a 75 °C durante 32 horas. A reação foi filtrada através de celite e filtrado evaporado para um sólido. Este resíduo sólido foi dissolvido em diclorometano, lavado com água. A camada aquosa separada foi também extraída com diclorometano (3 x 100mL) e os orgânicos combinados secados (MgSO_4) e evaporados. Análise mostrou material de partida não reagido significativo. A reação foi repetida por novos 5% de P/C (9 g) e formiato de amônio (80 g) juntos em etanol (500 mL) e aquecimento a 75 °C durante 20 horas. Mais 5% de Pd/C (9 g) e formiato de amônio (80 g) foram adicionados e aquecimento continuado durante 10 horas. A mistura foi filtrada através de celite e a massa filtrante foi lavada com mais etanol. Os filtrados combinados foram evaporados, o resíduo dissolvido em diclorometano, lavado com água. A camada aquosa separada foi também extraída com diclorometano (3 x 100 mL) e os orgânicos combinados secados (MgSO_4) e evaporados para fornecer o composto do subtítulo (34,7 g).

^1H RMN δ (CDCl_3) 7,15 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,10 (d, 3H).

f) éster metílico de ácido 3-[(Cianometil)amino]-5-fluoro-4-metil-benzoico

[00442] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 3-amino-5-fluoro-4-metil-benzoico (Exemplo 252e, 34,7 g) em THF (300 mL) em temperatura ambiente foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (61,2 mL)

seguida por bromoacetonitrila (24,41 mL). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 16 horas, mais bromoacetonitrila (4,8 mL) e *N,N*-di-isopropiletilamina (12,5 mL) foram adicionadas e aquecimento foi continuado durante 6 horas. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e concentrada. HCl a 1N (600 mL) e diclorometano (800 mL) foram adicionados. Isto forneceu algum precipitado sólido que não dissolveu. Água (300 mL) foi adicionada para ajudar a identificar camadas. A camada orgânica menor contendo sólido e um pouco de água foi separada e esta fração orgânica foi lavada com 1M de HCl / salmoura (400 mL de mistura 1:1) antes de ser secada (MgSO₄). Uma segunda secagem (Na₂SO₄) foi preciso. Após o agente de secagem ser filtrado (lavado com 400 ml de diclorometano), o filtrado foi concentrado (~60 g). Isto foi azeotropado com tolueno (400 mL) e remoção do solvente final forneceu composto do subtítulo (39,4 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7,30 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,24 (d, 2H), 4,15 - 3,99 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

g) éster metílico de ácido 3-(3,5-Dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-5-fluoro-4-metil-benzoico

[00443] A uma solução agitada de brometo de oxalila (49,9 mL) em diclorometano (600 mL) a 0 °C sob nitrogênio foi adicionado éster metílico de ácido 3-[(cianometil)amino]-5-fluoro-4-metil-benzoico (Exemplo 252f, 39,4 g) durante 15 minutos. A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos, em seguida DMF (0,275 mL) foi adicionada e a mistura aquecida durante 16 horas ao refluxo. Após resfriamento para 0 °C, água (200 mL) foi adicionada durante 15 minutos (cuidado) em seguida a camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado (Cromatografia de SiO₂ eluindo com diclorometano) para fornecer o produto do subtítulo (48,5 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,11 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (dd, 1,5

Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,11 (d, 3H)

h) éster metílico de ácido 3-[5-Bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzoico

[00444] Uma solução de α,α -dimetil-2-(fenilmetóxi)-benzenometanamina (Exemplo 198d, 5,25 g) dissolvida em dioxano (40 mL) foi tratada com éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-5-fluoro-4-metil-benzoico (Exemplo 252g, 9,14 g) e *N,N*-di-isopropiletilamina (5,59 mL) sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 100 °C durante 10 horas. A mistura reacional foi diluída com água (50 mL), e extraída com acetato de etila (100 mL x 2). O orgânico foi secado (MgSO₄), filtrado e evaporado. O produto bruto foi purificado (Cromatografia de SiO₂ eluindo com 20% de acetato de etila em iso-hexano) para fornecer o produto do subtítulo (10,50 g).

MS: APCI(+ve) 580 (M+H)⁺.

i) 3-[5-Bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida

[00445] Uma solução de éster metílico de ácido 3-[5-bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzoico (Exemplo 252h, 10,50 g) dissolvida em THF (100 mL) foi tratada com ciclopropilamina (7,61 mL). Cloreto de Isopropilmagnésio (45,2 mL de uma solução a 2,0M em THF) foi adicionado em gotas durante 10 minutos sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 25 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi diluída com solução de cloreto de amônio saturada (300mL) e extraída com acetato de etila (x3). O orgânico foi secado (MgSO₄), filtrado e evaporado. O produto bruto foi triturado com éter dietílico e filtrado para fornecer o composto do subtítulo (9,86 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,54 - 8,47 (m, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 2H), 7,46 - 6,91 (m, 10H), 5,15 (s, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 2,01 - 1,93

(m, 3H), 1,87 (s, 6H), 0,74 - 0,67 (m, 2H), 0,59 - 0,52 (m, 2H).

j) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

[00446] À 3-[5-bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Exemplo 252i, 9,84 g) foram adicionados 10% de Pd / C (1,729 g) e formiato de amônio (14,35 g). A reação foi aquecida a 75 °C durante 2 horas em seguida filtrada através de celite e lavada com etanol. O filtrado foi coletado e os voláteis removidos em vácuo e o produto bruto resultante foi apreendido em diclorometano e lavado com água. A camada orgânica secada (MgSO₄) e o solvente removido em vácuo e o resíduo triturado com éter dietílico para fornecer produto do subtítulo (7,08 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 9,56 - 9,46 (m, H), 8,58 - 8,48 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 6,81 - 6,65 (m, 4H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,87 - 1,80 (m, 6H), 0,74 - 0,67 (m, 2H), 0,63 - 0,53 (m, 2H).

k) 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetóxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida

[00447] Uma solução de *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida (Exemplo 252j, 7,08 g) dissolvida em acetonitrila (150 mL) foi tratada com carbonato de potássio (22,42 g) e 1-bromo-2-cloroetano (13,50 mL) sob nitrogênio. A suspensão resultante foi agitada a 83 °C durante 10 horas. A mistura reacional foi evaporada até a secura, diluída com água (300 mL), e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada. O produto bruto foi triturado com 50% de éter dietílico em iso-hexano para fornecer composto do subtítulo (7,58 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) d 8,57 - 8,48 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 3H), 6,70 (s, 2H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 4,01 - 3,90 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 1H),

2,03 (s, 3H), 1,90 (s, 6H), 0,74 - 0,66 (m, 2H), 0,60 - 0,52 (m, 2H).

I) *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzamida

[00448] Uma suspensão de 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Exemplo 252k, 0,5 g) dissolvida em 1,4-dioxano (2 mL) foi tratada com 70% de etilamina (2 mL) em um tubo selado. A mistura resultante foi agitada a 100 °C durante 1 hora em um micro-ondas (100W). Evaporação e purificação por HPLC preparativa (Coluna Waters X-Terra usando 95-5% gradiente de amônia a 0,2 % aquosa em acetonitrila como eluente) forneceram o composto do título (0,255 g).

MS: APCI(+ve) 508 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,57 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 3H), 6,73 - 6,62 (m, 2H), 4,10 - 3,88 (m, 2H), 3,42 - 3,24 (m, 1H), 2,91 - 2,79 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,89 (s, 6H), 0,92 - 0,80 (m, 5H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,61 - 0,48 (m, 2H).

[00449] Os seguintes exemplos 253-258 (tabela 10) foram preparados de uma maneira similar ao Exemplo 252.

Exemplo 253

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 254

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Exemplo 255

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxietil)amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 256

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*R*)-2-hidroxiopropil]amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

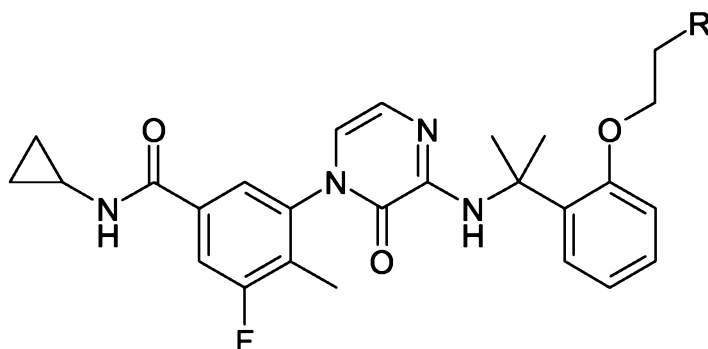
Exemplo 257

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidróxi-2-metilpropil)amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

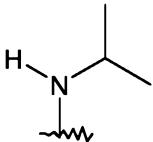
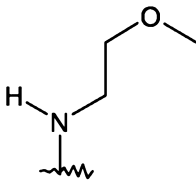
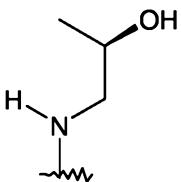
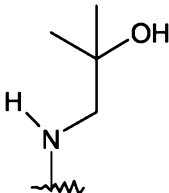
Exemplo 258

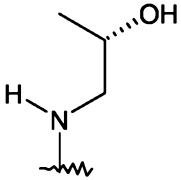
N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Tabela 10



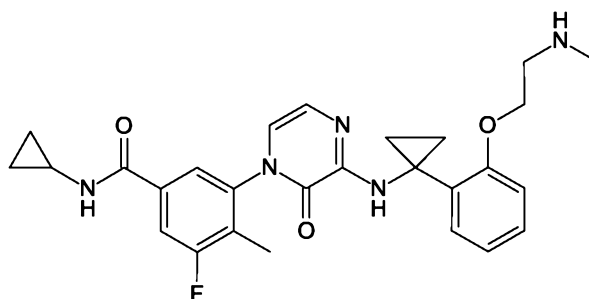
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
253		524	8,57 - 8,44 (m, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 7,00 - 6,83 (m, 3H), 6,71 - 6,59 (m, 2H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 2,93 - 2,80 (m, 3H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,88 (s, 6H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,60 - 0,48 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
254		522	8,57 - 8,48 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 7,02 - 6,86 (m, 3H), 6,74 - 6,64 (m, 2H), 4,03 - 3,87 (m, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 3H), 2,77 - 2,61 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 3H), 1,90 - 1,78 (m, 6H), 0,96 - 0,85 (m, 6H), 0,77 - 0,65 (m, 2H), 0,61 - 0,50 (m, 2H)
255		538	8,54 - 8,45 (m, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 6,99 - 6,83 (m, 3H), 6,72 - 6,60 (m, 2H), 4,03 - 3,88 (m, 2H), 3,38 - 3,28 (m, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 3H), 2,91 - 2,81 (m, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,88 (s, 6H), 0,76 - 0,66 (m, 2H), 0,59 - 0,49 (m, 2H)
256		538	8,55 - 8,49 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,99 - 6,86 (m, 3H), 6,71 - 6,64 (m, 2H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 3H), 2,43 (d, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,87 - 1,81 (m, 6H), 0,97 (d, 3H), 0,72 - 0,66 (m, 2H), 0,59 - 0,53 (m, 2H)
257		552	8,55 - 8,48 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 7,01 - 6,84 (m, 3H), 6,72 - 6,62 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 4,03 - 3,90 (m, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 3H), 2,39 (s, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,81 (s, 6H), 1,01 (s, 6H), 0,73 - 0,67 (m, 2H), 0,58 - 0,53 (m, 2H)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
258		538	8,56 - 8,46 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 3H), 6,70 - 6,65 (m, 2H), 4,37 - 4,33 (m, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 3H), 2,43 (d, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,85 - 1,80 (m, 6H), 0,97 (d, 3H), 0,72 - 0,66 (m, 2H), 0,58 - 0,53 (m, 2H)

Exemplo 259

***N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida**



a) éster metílico de ácido 3-[5-bromo-2-oxo-3-[[1-[2-(fenilmetóxi)fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil- benzoico

[00450] Uma solução de 1-(2-(benzilóxi)fenil)ciclopropanamina (Exemplo 167a, 5g) em dioxano (200 mL) foi tratada com éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-5-fluoro-4-metil-benzoico (Exemplo 252g, 7,5 g) e *N*-etil-diisopropilamina (5,36 mL) sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 100 °C durante 8 horas. A mistura reacional resfriada foi diluída com 2M de HCl (300 mL), e extraída com éter (3 x 300 mL). Os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄), filtrados e evaporados para fornecer produto bruto. Purificação (Cromatografia de SiO₂ eluindo com 20% de acetato de etila em iso-hexano)

forneceu o composto do subtítulo. (9,20 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,59 - 7,49 (m, 3H), 7,41 - 7,26 (m, 3H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,03 (d, 3H), 1,25 - 1,07 (m, 4H).

b) éster metílico de ácido 3-Fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzoico

[00451] Ao éster metílico de ácido 3-[5-bromo-2-oxo-3-[[1-[2-(fenilmetóxi)fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil- benzoico (Exemplo 259a, 9,2 g) em etanol (400 mL) foram adicionados formiato de amônio (14,04 g) e 10% de Pd/C (1,693 g). A reação foi aquecida a 75°C durante 1 hora, filtrada através de celite lavando o celite com mais etanol quente (100mL) seguido por diclorometano (2000mL) e os filtrados combinados foram evaporados, diluídos com diclorometano (1000mL) e lavados com água, secados (MgSO₄) e evaporados para fornecer o composto do subtítulo (6,16 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 11,23 (s, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,16 - 7,04 (m, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 1H), 6,83 - 6,67 (m, 3H), 5,75 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,32 - 1,16 (m, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 2H).

c) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

[00452] Cloreto de Isopropilmagnésio (30,1 ml de uma solução a 2M em THF) foi adicionado durante 20 minutos a uma solução de ciclopropilamina (10,61 mL) e éster metílico de ácido 3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Exemplo 259b, 6,16 g) em tetra-hidrofurano (200 mL) e a reação agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante 1 hora. Água (100mL) e 2M de HCl (200mL) foram cuidadosamente adicionados e a camada aquosa extraída com diclorometano (3x200mL) e os extratos orgânicos combinados secados (MgSO₄) e o solvente removido para fornecer o

composto do subtítulo (5,00 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 11,14 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,82 - 6,72 (m, 3H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 1,99 (d, 3H), 1,30 - 1,20 (m, 2H), 0,88 - 0,79 (m, 2H), 0,70 - 0,63 (m, 2H), 0,55 - 0,50 (m, 2H).

d) 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida

[00453] *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida (Exemplo 259c 5 g), 1-bromo-2-cloroetano (9,58 mL) e carbonato de césio (37,5 g) foram agitados juntos em acetonitrila (200 mL) a 80 °C sob nitrogênio durante 16 horas. A mistura reacional resfriada foi evaporada até a secura, diluída com água (500 mL) e extraída com diclorometano (3 x 300mL). Os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄), filtrados e evaporados. O resíduo foi triturado com 1:1 de iso-hexano: éter dietílico para fornecer o composto do subtítulo (4,60 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,45 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,00 - 6,84 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 2,93 - 2,77 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,31 - 1,02 (m, 4H), 0,75 - 0,62 (m, 2H), 0,58 - 0,47 (m, 2H).

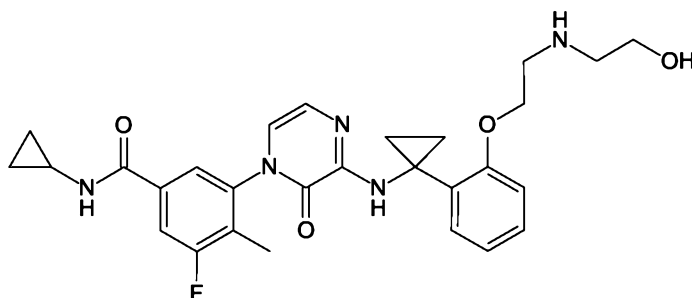
e) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida

[00454] 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Exemplo 259d 0,5 g) e 40% de metilamina em água (0,697mL) foram aquecidos a 100 °C em dioxano (8 mL) em um tubo selado durante 24 horas. Purificação da solução resfriada por HPLC preparativa (Coluna Xbridge - acetonitrila/ 0,2% de fase móvel de amônia) forneceu o composto do título (270 mg). MS: APCI(+ve) 492 (M+H)⁺.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8,45 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,52 - 7,47 (2H, m), 7,23 - 7,15 (1H, m), 6,95 (1H, d), 6,89 - 6,82 (2H, m), 6,73 (1H, d), 4,05 (2H, t), 2,89 (2H, t), 2,85 - 2,77 (1H, m), 2,35 (3H, s), 1,96 (3H, d), 1,25 - 0,97 (4H, m), 0,73 - 0,62 (2H, m), 0,57 - 0,48 (2H, m).

Exemplo 260

***N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida**



[00455] 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetóxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Exemplo 259d, 5 g) e etanolamina (6,1 mL) foram aquecidas a 100 °C em dioxano (20 mL) em um tubo selado durante 16 horas. Purificação da solução resfriada por HPLC preparativa (Coluna Xterra , eluindo com um gradiente de acetonitrila em 0,2% de (v/v) amônia aquosa) forneceu o produto do título (2,95 g) após remoção de solvente e trituração com iso-hexano / éter dietílico (1:1 80mL)

MS: APCI(+ve) 522 (M+H)⁺.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8,46 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,19 (1H, t), 6,95 (1H, d), 6,92 - 6,80 (2H, m), 6,74 (1H, d), 4,44 (1H, s), 4,06 (2H, t), 3,51 - 3,43 (2H, m), 3,42 - 3,30 (1H, m), 2,97 (2H, t), 2,90 - 2,77 (1H, m), 2,69 (2H, t), 1,97 (3H, s), 1,27 - 1,01 (4H, m), 0,75 - 0,63 (2H, m), 0,57 - 0,50 (2H, m).

[00456] Os seguintes exemplos 261-265 (tabela 11) foram preparados de uma maneira similar aos Exemplos 259 e 260:

Exemplo 261

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxietil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Exemplo 262

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzamida

Exemplo 263

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

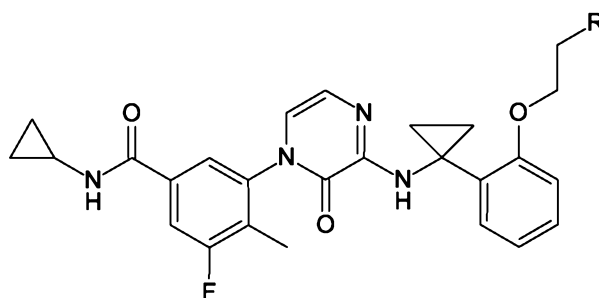
Exemplo 264

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

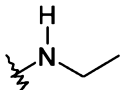
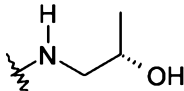
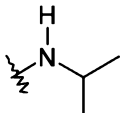
Exemplo 265

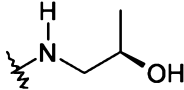
N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*R*)-2-hidroxiopropil]amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Tabela 11



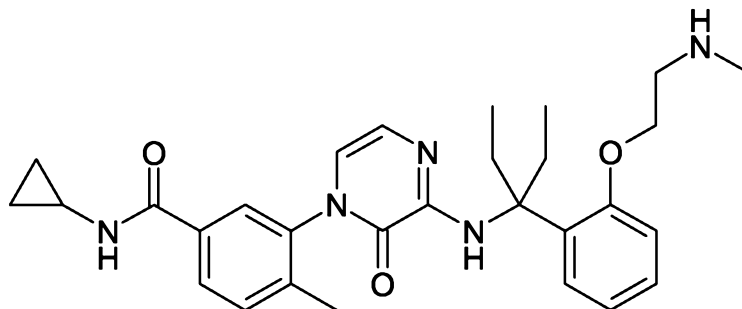
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
261		536	8,47 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,20 (1H, t), 6,96 (1H, d), 6,92 - 6,83 (2H, m), 6,75 (1H, d), 4,07 (2H, t), 3,40 (3H, t), 3,00 - 2,94 (2H, m), 2,90 - 2,81 (1H, m), 2,76 (2H, t), 1,98 (3H, s), 1,20 (3H, s), 1,13 - 0,78 (4H, m), 0,74 - 0,64 (2H, m), 0,60 - 0,49 (2H, m)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
262		506	8,45 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,52 - 7,42 (2H, m), 7,19 (1H, t), 6,95 (1H, d), 6,91 - 6,81 (2H, m), 6,74 (1H, d), 4,05 (2H, t), 2,94 (2H, t), 2,89 - 2,78 (1H, m), 2,63 (2H, q), 1,97 (3H, s), 1,25 - 1,08 (4H, m), 1,00 (3H, t), 0,72 - 0,63 (2H, m), 0,57 - 0,51 (2H, m)
263		536	8,44 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,60 (1H, s), 7,49 (1H, dd), 7,39 (1H, d), 7,22 - 7,17 (1H, m), 6,96 (1H, d), 6,89 - 6,83 (2H, m), 6,73 (1H, d), 4,41 - 4,38 (1H, m), 4,10 - 4,02 (2H, m), 3,72 - 3,63 (1H, m), 2,98 - 2,91 (2H, m), 2,86 - 2,76 (1H, m), 1,96 (3H, s), 1,25 - 1,13 (4H, m), 1,02 (3H, dd), 0,88 - 0,80 (2H, m), 0,71 - 0,64 (2H, m), 0,56 - 0,49 (2H, m)
264		520	8,44 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,60 (1H, s), 7,49 (1H, dd), 7,37 (1H, s), 7,23 - 7,15 (1H, m), 6,95 (1H, d), 6,89 - 6,82 (2H, m), 6,74 (1H, d), 4,04 (2H, t), 2,94 (2H, t), 2,88 - 2,73 (2H, m), 1,96 (3H, d), 1,20 - 1,16 (2H, m), 0,98 (6H, d), 0,87 - 0,80 (2H, m), 0,72 - 0,63 (2H, m), 0,57 - 0,49 (2H, m)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
265		536	8,42 (1H, s), 7,74 - 7,63 (1H, m), 7,61 - 7,54 (1H, m), 7,51 - 7,34 (2H, m), 7,20 - 7,07 (1H, m), 6,96 - 6,76 (2H, m), 6,74 - 6,66 (1H, m), 4,45 - 4,32 (1H, m), 4,08 - 3,95 (2H, m), 3,72 - 3,56 (1H, m), 3,41 - 3,21 (1H, m), 3,02 - 2,71 (6H, m), 1,93 (3H, s), 1,27 - 0,88 (6H, m), 0,73 - 0,36 (4H, m)

Exemplo 266

***N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida**

**a) 3,3-Dietil-2(3*H*)-benzofuranona**

[00457] Benzofuran-2(3*H*)-ona (2 g) em DMF (3,5 mL) foi adicionada em gotas a 60% de hidreto de sódio (1,252g) em DMF (10 mL) a 0 °C e após 20 minutos, iodeto de etila (5,18 mL) foi adicionado em gotas e a reação aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 20 horas. Os sólidos foram filtrados e lavados com acetato de etila. O filtrado foi acidificado com 2M de ácido clorídrico, e em seguida extraído com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado (Cromatografia de SiO₂ eluindo com 20% de éter dietílico em iso-hexano) para fornecer o produto do subtítulo (1,14 g).

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 1,90 (dseptet, 4H), 0,58 (t, 6H).

b) α,α -Dietil-2-hidróxi-benzenoacetamida

[00458] Amônia a 7N em metanol (10mL) foi adicionada à 3,3-dietil-2(3H)-benzofuranona (Exemplo 266a, 1,14 g) e a reação agitada em temperatura ambiente durante 16 horas.

[00459] 880 Amônia (20mL) foi adicionada e a mistura agitada durante 5 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada para fornecer produto bruto (1,21g).

^1H RMN δ (CDCl_3) 7,47 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,19 (dt, 2H), 1,93 (dt, 2H), 0,73 (t, 6H).

c) α,α -Dietil-2-(fenilmetóxi)-benzenoacetamida

[00460] Uma solução de α,α -dietil-2-hidróxi-benzenoacetamida (Exemplo 266b, 1,21 g) em DMF (9,93 mL) foi tratada com carbonato de potássio (0,807g) e brometo de benzila (0,694 mL) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas.

[00461] A mistura reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado (Cromatografia de SiO_2 eluindo com 30-100% de acetato de etila em iso-hexano) para fornecer o produto do subtítulo (0,77g).

MS: APCI(+ve) 298 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

d) α,α -dietil-2-(fenilmetóxi)-benzenometanamina

[00462] Uma solução de α,α -dietil-2-(fenilmetóxi)-benzenoacetamida (Exemplo 266c, 0,77 g) em acetonitrila (6 mL) e água (6 mL) foi tratada com (bis(trifluoroacetóxi)iodo)benzeno (1,113 g) sob nitrogênio e a reação agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Mais (bis(triflu-

oroacetóxi)iodo)benzeno (1,0g) foi adicionado e a reação agitada durante 3 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado sobre resina SCX eluindo com metanol (descartado) seguido por NH₃ a 7N em metanol. As frações básicas foram coletadas e os voláteis foram removidos em vácuo para fornecer composto do subtítulo (0,83 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7,43 - 7,34 (m, 7H), 6,98 - 6,94 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 2,13 (dt, 4H), 0,74 (t, 6H).

e) 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetóxi)fenil]-1-etilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

[00463] α,α-Dietil-2-(fenilmetóxi)-benzenometanamina (Exemplo 266d) foi convertido em *N*-ciclopropil-3-[3-[[1-etil-1-(2-hidroxifenil)propil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida usando o método descrito no Exemplo 134. Este fenol foi alquilado com 1-bromo-2-cloroetano como descrito no exemplo 167e para fornecer o produto do subtítulo.

MS: APCI(+ve) 509 (M+H)⁺.

f) N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-(etilamino)etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

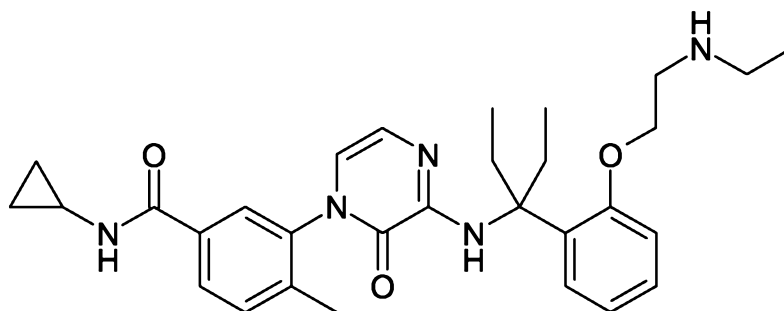
[00464] O composto do título foi preparado de 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetóxi)fenil]-1-etilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (Exemplo 266e) usando o método de exemplo 167f.

MS: APCI(+ve) 504 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,48 - 8,42 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,01 - 6,88 (m, 3H), 6,67 - 6,61 (m, 2H), 4,01 - 3,89 (m, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 3H), 2,47 - 2,27 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 0,71 - 0,61 (m, 8H), 0,57 - 0,52 (m, 2H).

Exemplo 267

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-etil-1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]propil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida



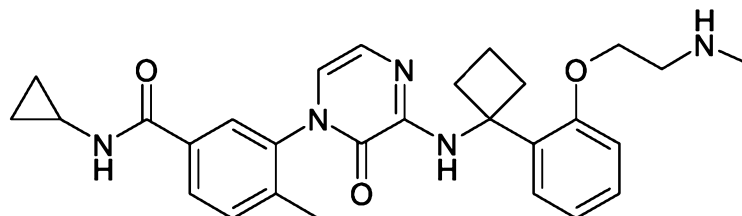
[00465] O composto do título foi preparado de 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]-1-etilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (Exemplo 266e) usando o método descrito no Exemplo 167f porém usando 70% de etilamina em água.

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,44 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 3H), 6,70 - 6,58 (m, 2H), 4,00 - 3,89 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 3H), 2,54 - 2,25 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 0,89 (t, 3H), 0,70 - 0,62 (m, 8H), 0,59 - 0,51 (m, 2H).

Exemplo 268

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



a) 1-(2-Metoxifenil)ciclobutanocarboxamida

[00466] À 1-(2-metoxifenil)ciclobutanocarbonitrila (4,29 g) foram adicionados ácido sulfúrico (20 mL, 95-98%) / água (20 mL) e a reação aquecida para 60 °C. Após 1 hora a solução foi aquecida para 80 °C e aquecimento foi continuado durante 3 horas. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. Aquecimento foi

resumido e após 1 hora ácido acético (10 mL) foi adicionado. A temperatura foi aumentada para 90 °C e aquecimento foi continuado durante 1,75 horas. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e em seguida vertida em ~300 ml de gelo e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4) e o solvente removido em vácuo para fornecer o produto do subtítulo (4,19 g).

^1H RMN δ (CDCl_3) 8,44 (s, 2H), 7,27 (td, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,99 (td, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 2H), 2,51 - 2,41 (m, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H).

b) 1-(2-(Benzilóxi)fenil)ciclobutanocarboxamida

[00467] À 1-(2-metoxifenil)ciclobutanocarboxamida (Exemplo 268a, 4,19 g) a 0 °C em diclorometano (20 mL) foi adicionado tribrometo de bóro (40,8 mL, 1 M em diclorometano) e a reação aquecida para a temperatura ambiente durante 3 horas. Isto foi vertido em gelo, extraído com diclorometano (x3) e os orgânicos combinados foram secados (MgSO_4) e o solvente foi removido em vácuo para fornecer 1-(2-hidroxifenil)ciclobutanocarboxamida bruta (2,96 g). Isto foi dissolvido em DMF (20 mL) e carbonato de potássio (2,14 g) e brometo de benzila (1,84 mL) foram adicionados e a reação agitada durante 16 horas. Água e acetato de etila foram adicionados e a camada orgânica separada. A camada aquosa foi extraída também com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com água (x3), salmoura, secados (Na_2SO_4) e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado (Cromatografia de SiO_2 eluindo com 5-50% de acetato de etila em iso-hexano) para fornecer o produto do subtítulo (1,98 g).

^1H RMN δ (CDCl_3) 7,43 - 7,21 (m, 7H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,04 (s, 1H), 2,88 - 2,78 (m, 2H), 2,55 - 2,44 (m, 2H), 2,16 (sextet, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 1H).

c) 1-(2-(Benzilóxi)fenil)ciclobutanamina

[00468] Uma solução de 1-(2-(benzilóxi)fenil)ciclobutanocarboxamida (Exemplo 268b 1,984 g) dissolvida em acetonitrila (16 mL) e água (16 mL) sob nitrogênio foi tratada com [bis(trifluoroacetóxi)iodo]benzeno (4,55 g). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi diluída com água, extraída com éter dietílico. A camada aquosa foi separada, basificada para pH13 com NaOH a 1N aquoso e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos de éter dietílico/acetato de etila combinados foram secados (MgSO_4), filtrados e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e carregado sobre um cartucho SCX. As impurezas foram lavadas com acetato de etila, em seguida metanol e descartadas. Eluição com amônia metanólica a 7N e evaporação em vácuo forneceram o produto do subtítulo (1,164 g).

^1H RMN δ (CDCl_3) 7,46 - 7,29 (m, 5H), 7,19 (t, 2H), 6,96 - 6,91 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,62 - 2,42 (m, 2H), 2,28 - 2,06 (m, 3H), 1,85 - 1,63 (m, 1H).

d) 3-(3-(1-(2-(benzilóxi)fenil)ciclobutilamino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metila

[00469] Ao éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 1,083 g) em dioxano (6 mL) foram adicionadas 1-(2-(benzilóxi)fenil)ciclobutanamina (Exemplo 268c, 1,16 g) e *N,N*-di-isopropiletilamina (0,76 mL) e a reação aquecida a 100 °C durante 16 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e água, e a camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e o produto bruto purificado (Cromatografia de SiO_2 eluindo com 20-50% de acetato de etila em iso-hexano) para fornecer o produto do subtítulo (1,46 g).

^1H RMN δ ($\text{DMSO}-d_6$) 7,95 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,58 - 7,40 (m, 4H), 7,38 - 7,28 (m, 4H), 7,20 (td, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,73 - 2,57 (m, 4H), 2,13 (s,

3H), 2,09 - 1,94 (m, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 1H).

e) 3-(3-(1-(2-(Benzilóxi)fenil)ciclobutilamino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

[00470] Uma solução de 3-(3-(1-(2-(benzilóxi)fenil)ciclobutilamino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 268d, 1,46 g) em THF (40 mL) sob nitrogênio foi tratada com ciclopropilamina (0,88 mL) seguida por cloreto de isopropilmagnésio (3,81 mL, 2,0 M em THF) em gotas durante 10 minutos. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora em seguida diluída com solução de cloreto de amônio aquosa saturada (300mL) e extraída com acetato de etila (x3). Os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄), filtrados e evaporados para fornecer o produto do subtítulo (1,537 g).

MS: APCI(+ve) 599 (M+H)⁺.

f) N-Ciclopropil-3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida

[00471] À 3-(3-(1-(2-(benzilóxi)fenil)ciclobutilamino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (Exemplo 268e, 1,537 g) em etanol (16 mL) foram adicionados formiato de amônio (2,263 g) e 5% de Pd/C (0,546 g) e a reação aquecida a 75 °C durante 1 hora. A mistura foi filtrada através de celite e o sólido lavado com etanol e diclorometano. O filtrado foi coletado e os voláteis removidos em vácuo. O resíduo foi purificado (Cromatografia de SiO₂ eluindo com 0-30% de éter dietílico em diclorometano) para fornecer o produto do subtítulo (0,874 g).

MS: APCI(+ve) 431 (M+H)⁺.

g) 3-(3-(1-(2-(2-Cloroetóxi)fenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

[00472] À N-ciclopropil-3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida (Exemplo 268f, 0,874 g) em acetonitrila (17 mL) foram adicionados 1-bromo-2-cloroetano (1,68 mL) e

carbonato de césio (6,61 g) e a reação aquecida a 90 °C durante 18 horas. Acetato de etila e água foram adicionados e a camada orgânica separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente removido em vácuo. Purificação (Cromatografia de SiO_2 eluindo com 50-70% de acetato de etila / iso-hexano) forneceu o produto do subtítulo (304 mg). O agente de secagem foi novamente lavado com diclorometano (2 X 50 mL) e o solvente removido para fornecer mais produto do subtítulo (472 mg).

MS: APCI(+ve) 493 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

h) N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida

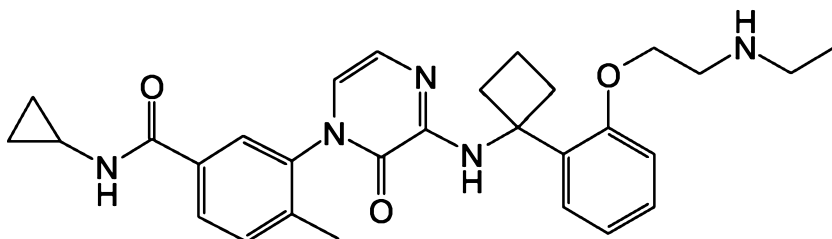
[00473] O produto do título foi preparado de 3-(3-(1-(2-(2-cloroetóxi)fenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (Exemplo 268g) e metilamina usando um método similar àquele descrito para exemplo 167f.

MS: APCI(+ve) 488 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d_6) 8,37 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (t, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,99 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,89 - 2,78 (m, 1H), 2,74 - 2,55 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,86 - 1,64 (m, 1H), 0,72 - 0,62 (m, 2H), 0,57 - 0,48 (m, 2H).

Exemplo 269

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida



[00474] O produto do título foi preparado de 3-(3-(1-(2-(2-cloroetóxi)fenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (Exemplo 268g) e metilamina usando um método similar àquele descrito para exemplo 167f.

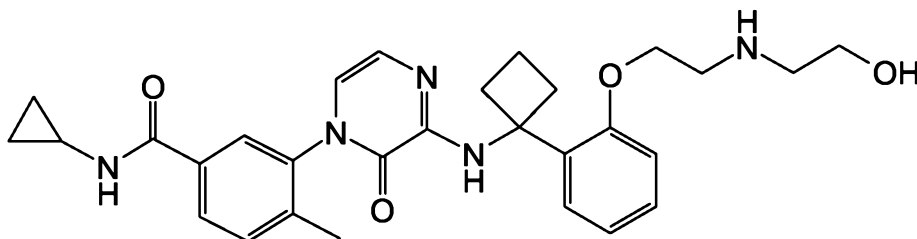
tóxi)fenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (Exemplo 268g) e etilamina usando um método similar àquele descrito para exemplo 167f.

MS: APCI(+ve) 502 (M+H)+.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,36 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,98 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,85 - 2,80 (m, 1H), 2,69 (t, 3H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,50 (d, 2H), 2,06 (s, 4H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 0,96 (t, 3H), 0,69 - 0,64 (m, 2H), 0,54 - 0,51 (m, 2H)

Exemplo 270

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi]fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida



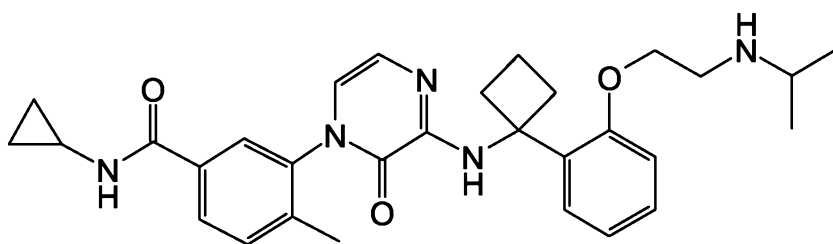
[00475] O produto do título foi preparado de 3-(3-(1-(2-(2-cloroetóxi)fenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (Exemplo 268g) e etanolamina usando um método similar àquele descrito para exemplo 167f.

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)+.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,37 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (q, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,93 (q, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,70 (s, 7H), 2,08 (s, 5H), 0,67 (d, 2H), 0,53 (d, 2H)

Exemplo 271

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etóxi]fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



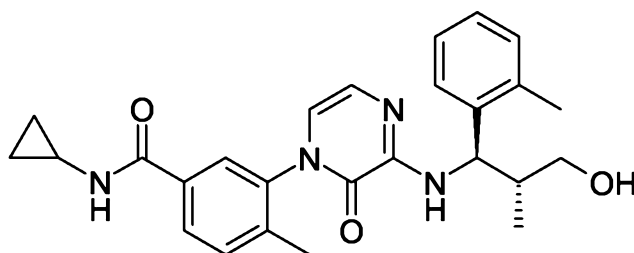
[00476] O produto do título foi preparado de 3-(3-(1-(2-(2-cloroetoxi)fenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (Exemplo 268g) e isopropilamina usando um método similar àquele descrito para exemplo 167f.

MS: APCI(+ve) 516 (M+H)+.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8,37 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (q, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,05 - 2,96 (m, 3H), 2,83 - 2,83 (m, 1H), 2,71 (s, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,02 (s, 6H), 0,67 (d, 2H), 0,53 (d, 2H)

Exemplo 272

***N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidróxi-1-(2-metilfenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida**



a) *N*-[[*(1R,2R)*-3-[[*(1,1*-dimetiletil)difenilsilil]óxi]-2-metil-1-(2-metilfenil)propil]-2-metil-2-propanossulfinaida

[00477] O composto do título foi preparado de (2*S*)-3-[[*(1,1*-dimetiletil)difenilsilil]óxi]-*N*-metóxi-*N*,2-dimetil-propanamida (Exemplo 136a) e cloreto de *o*-tolilmagnésio usando métodos descritos no Exemplo 136b.

^1H RMN δ (CDCl₃) 7,63 - 7,58 (2H, m), 7,53 - 7,48 (2H, m), 7,42 - 7,27 (6H, m), 7,19 - 7,10 (4H, m), 4,86 (1H, dd), 3,59 (1H, d), 3,53 (1H, dd), 3,42 (1H, dd), 2,38 (3H, s), 2,14 - 2,04 (1H, m), 1,14 (9H, s), 1,03 (9H,

s), 0,91 (3H, d).

b) éster metílico de ácido 3-[3-[(1*R*,2*R*)-3-hidróxi-2-metil-1-(2-metilfenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico

[00478] O composto do título foi preparado de *N*-[(1*R*,2*R*)-3-[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]óxi]-2-metil-1-(2-metilfenil)propil]-2-metil-2-propanosulfonamida (Exemplo 272a) usando o método descrito no Exemplo 136c.

¹H RMN δ (DMSO-*d*₆) 7,96 (2H, d), 7,85 (s, 1H), 7,80 (1H, s), 7,61 - 7,48 (3H, m), 7,30 (2H, d), 7,23 (2H, t), 7,01 (2H, d), 6,91 (2H, t), 6,79 (2H, d), 6,68 e 6,67 (2H, 2 x d), 5,37 (1H, q), 4,66 - 4,59 (1H, m), 3,88 - 3,76 (4H, m), 3,29 - 3,12 (2H, m), 2,24 - 2,10 (1H, m), 2,16 e 2,09 (3H, 2 x s), 0,86 (3H, d).

c) *N*-Ciclopropil-3-[3-[(1*R*,2*R*)-3-hidróxi-1-(2-metilfenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

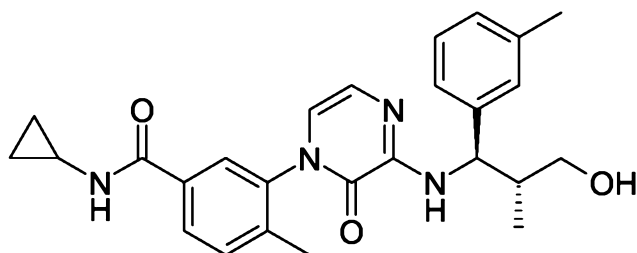
[00479] O composto do título foi preparado de éster metílico de ácido 3-[3-[(1*R*,2*R*)-3-hidróxi-2-metil-1-(2-metilfenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Exemplo 272b) usando o método descrito no Exemplo 136d.

MS: APCI(+ve) 447 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-*d*₆) 8,45 e 8,36 (1H, 2 x d), 7,89 - 7,82 (1H, m), 7,78 - 7,61 (2H, m), 7,55 - 7,44 (2H, m), 7,20 - 7,05 (3H, m), 6,82 - 6,76 (1H, m), 6,67 - 6,61 (1H, m), 5,26 (1H, t), 4,71 - 4,60 (1H, 2 x t), 3,29 - 3,05 (2H, m), 2,93 - 2,76 (1H, m), 2,56-2,46 (3H, sobreposto com DMSO), 2,28 - 2,13 (1H, m), 2,13 e 2,04 (3H, 2 x s), 0,98 - 0,91 (3H, m), 0,74 - 0,48 (4H, m).

Exemplo 273

***N*-Ciclopropil-3-[3-[(1*R*,2*R*)-3-hidróxi-1-(3-metilfenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida**



a) *N*-[(1*R*,2*R*)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]óxi]-2-metil-1-(3-metilfenil)propil]-2-metil-2-propanossulfinamida

[00480] O composto do título foi preparado de (2*S*)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]óxi]-*N*-metóxi-*N*,2-dimetil-propanamida (Exemplo 136a) e cloreto de *m*-tolilmagnésio usando métodos descritos no Exemplo 136b.

¹H RMN δ(CDCl₃) 7,67 - 7,61 (2H, m), 7,59 - 7,53 (2H, m), 7,46 - 7,30 (6H, m), 7,20 (1H, t), 7,11 - 7,02 (3H, m), 4,53 (1H, dd), 3,83 (1H, d), 3,54 (1H, dd), 3,39 (1H, dd), 2,33 (3H, s), 2,26 - 2,14 (1H, m), 1,17 (9H, s), 1,06 (9H, s), 0,90 (3H, d).

b) *N*-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*R*)-3-hidróxi-1-(3-metilfenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

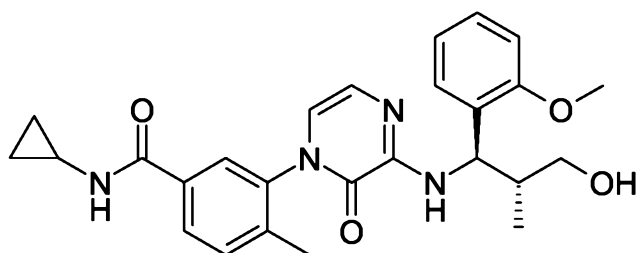
[00481] O composto do título foi preparado de *N*-[(1*R*,2*R*)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]óxi]-2-metil-1-(3-metilfenil)propil]-2-metil-2-propanossulfinamida (Exemplo 273a) usando métodos descritos nos Exemplos 136c e 136d.

MS: APCI(+ve) 447 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-*d*₆) 8,44 e 8,38 (1H, 2 x d), 7,91 - 7,79 (2H, m), 7,75 e 7,69 (1H, 2 x d), 7,49 e 7,47 (1H, 2 x d), 7,24 - 7,13 (3H, m), 7,07 - 7,00 (1H, m), 6,78 e 6,77 (1H, 2 x d), 6,65 e 6,64 (1H, 2 x d), 5,03 - 4,95 (1H, m), 4,78 e 4,72 (1H, 2 x t), 3,23 - 3,11 (2H, m), 2,90 - 2,78 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,26 - 2,14 (1H, m), 2,12 e 2,06 (3H, 2 x s), 0,86 (3H, d), 0,72 - 0,63 (2H, m), 0,59 - 0,50 (2H, m).

Exemplo 274

***N*-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*R*)-3-hidróxi-1-(2-metoxifenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida**



a) *N*-[(1*R*,2*R*)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]óxi]-1-(2-metoxifenil)-2-metilpropil]-2-metil-2-propanossulfinaida

[00482] O composto do título foi preparado de (2*S*)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]óxi]-*N*-metóxi-*N*,2-dimetil-propanamida (Exemplo 136a) e 2-metoxibrometo de fenilmagnésio usando métodos descritos no Exemplo 136b.

¹H RMN δ (CDCl₃) 7,62 - 7,58 (2H, m), 7,53 - 7,49 (2H, m), 7,41 - 7,25 (6H, m), 7,20 - 7,16 (2H, m), 6,88 (1H, dt), 6,82 (1H, d), 4,58 (1H, dd), 4,34 (1H, d), 3,76 (3H, s), 3,45 (1H, dd), 3,33 (1H, dd), 2,25 - 2,13 (1H, m), 1,17 (9H, s), 1,03 (9H, s), 0,96 (3H, d).

b) éster metílico de ácido 3-[3-[[[(1*R*,2*R*)-3-Hidróxi-2-metil-1-(2-metoxifenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico

[00483] O composto do título foi preparado de *N*-[(1*R*,2*R*)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]óxi]-2-metil-1-(2-metoxifenil)propil]-2-metil-2-propanossulfinaida (Exemplo 274a) usando o método descrito no Exemplo 136c.

¹H RMN δ (DMSO-*d*₆) 7,96 (1H, d), 7,85 e 7,80 (1H, s), 7,61 - 7,48 (2H, m), 7,30 (1H, d), 7,23 (1H, t), 7,01 (1H, d), 6,91 (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,68 e 6,67 (1H, 2 x d), 5,37 (1H, q), 4,63 (1H, q), 3,90 - 3,80 (6H, m), 3,29 - 3,12 (2H, m), 2,24 - 2,10 (1H, m), 2,16 e 2,09 (3H, 2 x s), 0,86 (3H, d).

c) *N*-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*R*)-3-hidróxi-1-(2-metoxifenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

[00484] O composto do título foi preparado de éster metílico de ácido 3-[3-[[[(1*R*,2*R*)-3-hidróxi-2-metil-1-(2-metoxifenil)propil]amino]-2-oxo-

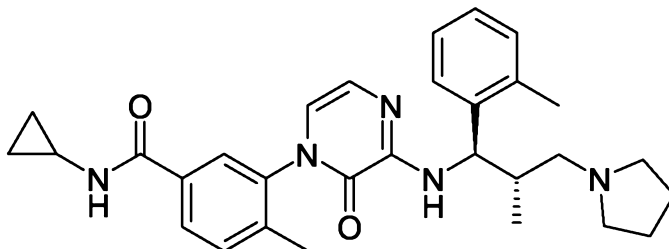
1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Exemplo 274b) usando o método descrito no Exemplo 136d.

MS: APCI(+ve) 463 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,44 e 8,38 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, m), 7,76 e 7,69 (1H, 2 x d), 7,56 – 7,45 (2H, m), 7,31 e 7,27 (1H, 2 x dd), 7,23 (1H, m), 7,03 - 6,99 (1H, m), 6,94 - 6,87 (1H, m), 6,80 e 6,80 (1H, 2 x d), 6,67 e 6,66 (1H, 2 x d), 5,41 - 5,32 (1H, m), 4,67 - 4,59 (1H, m), 3,830 e 3,825 (3H, 2 x s), 3,27 - 3,22 (1H, m), 3,21 - 3,12 (1H, m), 2,90 - 2,78 (1H, m), 2,25 - 2,14 (1H, m), 2,13 e 2,05 (3H, 2 x s), 0,87 e 0,85 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,63 (2H, m), 0,59 - 0,50 (2H, m).

Exemplo 275

***N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-1-(2-metilfenil)-2-metil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida**



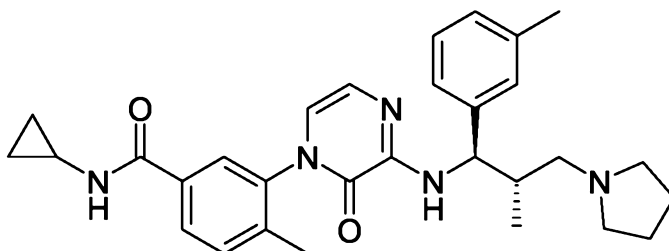
[00485] O composto do título foi preparado de *N*-ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidróxi-1-(2-metilfenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida (Exemplo 272) usando métodos descritos nos Exemplos 138a e 138b.

MS: APCI(+ve) 500 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,57 e 8,39 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,37 (1H, 2 x d), 7,88 - 7,83 (1H, m), 7,74 e 7,67 (1H, 2 x d), 7,48 (1H, t), 7,41 e 7,37 (1H, 2 x d), 7,22 - 7,08 (3H, m), 6,77 e 6,76 (1H, 2 x d), 6,62 e 6,61 (1H, 2 x d), 5,34 - 5,26 (1H, m), 2,89 - 2,77 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,49 - 2,33 (6H, m), 2,21 - 2,12 (1H, m), 2,11 e 2,02 (3H, 2 x s), 1,75 - 1,64 (4H, m), 0,85 e 0,84 (3H, 2 x d), 0,72 - 0,63 (2H, m), 0,59 - 0,49 (2H, m).

Exemplo 276

***N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-1-(3-metilfenil)-2-metil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida**



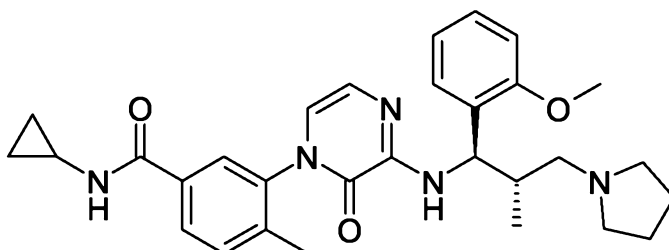
[00486] O composto do título foi preparado de *N*-ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidróxi-1-(3-metilfenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida (Exemplo 273) usando métodos descritos nos Exemplos 138a e 138b.

MS: APCI(+ve) 500 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 9,11 e 8,93 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,41 (1H, 2 x d), 7,89 - 7,83 (1H, m), 7,74 e 7,69 (1H, 2 x d), 7,48 e 7,47 (1H, 2 x d), 7,22 (1H, t), 7,14 - 7,02 (3H, m), 6,74 e 6,73 (1H, 2 x d), 6,62 (1H, d), 5,07 - 4,99 (1H, m), 2,89 - 2,79 (1H, m), 2,61 - 2,28 (6H, m), 2,31 (3H, s), 2,11 e 2,05 (3H, s), 2,06 - 1,97 (1H, m), 1,82 - 1,65 (4H, m), 0,79 e 0,78 (3H, 2 x d), 0,73 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,50 (2H, m).

Exemplo 277

***N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-1-(2-metoxifenil)-2-metil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida**



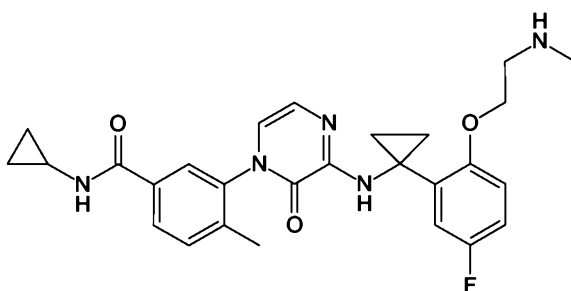
[00487] O composto do título foi preparado de *N*-ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidróxi-1-(2-metoxifenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida (Exemplo 274) usando métodos descritos nos Exemplos 138a e 138b.

MS: APCI(+ve) 516 (M+H⁺).

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8,49 e 8,31 (1H, 2 x d), 8,45 e 8,40 (1H, 2 x d), 7,86 (1H, dt), 7,75 e 7,69 (1H, 2 x d), 7,48 e 7,47 (1H, 2 x d), 7,23 (2H, t), 7,01 (1H, d), 6,93 (1H, t), 6,77 e 6,76 (1H, 2 x d), 6,632 e 6,628 (1H, 2 x d), 5,59 - 5,50 (1H, m), 3,82 (3H, s), 2,90 - 2,78 (1H, m), 2,59 - 2,31 (6H, m), 2,11 e 2,04 (3H, 2 x s), 2,14 - 2,03 (1H, m), 1,79 - 1,61 (4H, m), 0,78 (3H, d), 0,74 - 0,63 (2H, m), 0,60 - 0,49 (2H, m).

Exemplo 278

***N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[5-fluoro-2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida**



a) 1-[5-Fluoro-2-(fenilmetóxi)fenil]-ciclopropanamina

[00488] Brometo de Etilmagnésio, (35,2 ml de uma solução a 3M em éter dietílico) foi adicionado como uma corrente lenta a uma mistura mecanicamente agitada de ortotitanato de tetraisopropila (16,37 mL) e 2-(benzilóxi)-5-fluorobenzonitrila (12 g) em éter dietílico (400 mL) resfriado para -78 °C. A solução resultante foi agitada a -78 °C durante 15 minutos e em seguida aquecida para a temperatura ambiente durante 1,5 hora. Eterato de trifluoreto de boro (13,38 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A reação foi extinta com 1 M de HCl (400ml) e a camada aquosa foi separada. A camada de éter dietílico foi também extraída em 1M de HCl (2 x 200mL). As camadas aquosas combinadas foram resfriadas em um banho de gelo e basificadas com 1M de solução de NaOH aquosa. O precipitado resultante foi filtrado através de celite lavando a almofada extensivamente com água (200mL), diclorometano (4x200 mL) em seguida diclorometano / MeOH (90:10, 300

mL). Os filtrados combinados foram separados e a camada aquosa também extraída em diclorometano (2 x 200mL). Os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄) e evaporados e resíduo purificado por resina SCX (eluindo com metanol seguido por 10% de 880 amônia em metanol). As frações básicas foram evaporadas para fornecer o composto do subtítulo (3,4g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7,49 - 7,44 (2H, m), 7,42 - 7,36 (2H, m), 7,36 - 7,29 (1H, m), 6,99 - 6,92 (1H, m), 6,88 - 6,82 (2H, m), 5,13 (2H, s), 2,13 (2H, s), 1,00 - 0,95 (2H, m), 0,86 - 0,82 (2H, m).

b) éster metílico de ácido 3-[5-Bromo-3-[[1-[5-fluoro-2-(fenilmetóxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico

[00489] Uma solução de 1-[5-fluoro-2-(fenilmetóxi)fenil]-ciclopropilamina (Exemplo 278a, 1,7g) em dioxano (200 mL) foi tratada com éster metílico de ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Exemplo 1b, 1,99 g) e *N*-etil-diisopropilamina (1,7 mL) sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 100 °C durante 8 horas. A mistura reacional resfriada foi diluída com 2M de HCl (300 mL), e extraída com éter dietílico (3 x 300 mL). Os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄), filtrados e evaporados para fornecer produto bruto. Trituração com iso-hexano forneceu o composto do subtítulo (2,89 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7,98 - 7,91 (1H, m), 7,87 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,56 - 7,24 (6H, m), 7,05 - 6,98 (3H, m), 3,85 (3H, s), 3,58 - 3,55 (2H, m), 2,13 (3H, s), 1,32 - 1,05 (4H, m).

c) éster metílico de ácido 3-[3-[[1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico

[00490] Ao éster metílico de ácido 3-[5-bromo-3-[[1-[5-fluoro-2-(fenilmetóxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Exemplo 278b, 2,8 g) em etanol (200 mL) foram adicionados formiato de amônio (5,0 g) e 10% de Pd/C (1,0 g). A reação foi aquecida a 75 °C

durante 1 hora, filtrada através de celite lavando o celite com etanol quente (100mL) seguido por diclorometano (2000 mL). Os filtrados combinados foram evaporados, diluídos com diclorometano (1000mL) e lavados com água, secados (MgSO₄) e evaporados para fornecer o composto do subtítulo (1,2 g)

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 11,12 (1H, s), 8,43 (1H, s), 7,96 (1H, dd), 7,85 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,23 (1H, dd), 6,98 - 6,91 (1H, m), 6,83 (2H, dd), 6,77 - 6,72 (1H, m), 3,84 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,28 - 1,24 (2H, m), 1,18 - 1,07 (2H, m).

d) N-ciclopropil-3-[3-[[1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

[00491] Cloreto de Isopropilmagnésio (5,86 mL de uma solução a 2M em THF) foi adicionado durante 20 minutos a uma solução de ciclopropilamina (2,066 mL) e éster metílico de ácido 3-[3-[[1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil- benzoico (Exemplo 278c, 1,2 g) em THF (200 mL) em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada durante 1 hora. Água e 2M de HCl foram cuidadosamente adicionados e a camada aquosa extraída com diclorometano (3x200 mL), secada (MgSO₄) e o solvente removido para fornecer o composto do subtítulo (1,22 g)

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,58 - 8,48 (1H, m), 8,41 - 8,35 (1H, m), 7,86 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,28 - 7,21 (1H, m), 7,05 - 6,86 (2H, m), 6,83 - 6,72 (2H, m), 3,65 - 3,57 (2H, m), 2,89 - 2,78 (1H, m), 2,10 (3H, s), 1,80 - 1,72 (2H, m), 0,73 - 0,63 (2H, m), 0,58 - 0,49 (2H, m).

e) 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetóxi)-5-fluorofenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

[00492] N-Ciclopropil-3-[3-[[1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida (Exemplo 278d 1,22 g), 1-bromo-2-cloroetano (2,4 mL) e carbonato de cézio (9,15 g)

foram agitados juntos em acetonitrila (100 mL) a 80 °C sob nitrogênio durante 16 horas. A mistura reacional resfriada foi evaporada até a secura, diluída com água (200 mL) e extraída com diclorometano (3 x 100mL). Os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄), filtrados e evaporados. O resíduo foi triturado com 1:1 de iso-hexano : éter dietílico para fornecer o composto do subtítulo (1,13 g)

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,37 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,33 - 7,27 (2H, m), 7,08 - 6,95 (2H, m), 6,89 (1H, d), 6,73 (1H, d), 4,29 (2H, t), 3,99 (2H, t), 2,89 - 2,76 (1H, m), 2,06 (3H, s), 0,71 - 0,60 (2H, m), 0,57 - 0,48 (2H, m).

f) *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[5-fluoro-2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

[00493] 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetóxi)-5-fluorofenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (Exemplo 278e, 0,25g) e 40% de metilamina em água (1 mL) foram agitados juntos a 100 °C em dioxano (8 mL) em um tubo selado durante 24 horas. Purificação da solução resfriada por HPLC preparativa (Coluna Xbridge - acetonitrila/ 0,2% de fase móvel de amônia) forneceu o composto do título (110 mg).

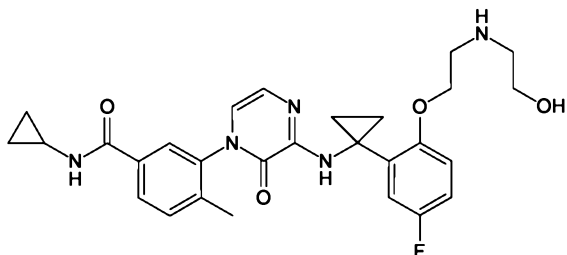
MS: APCI(+ve) 492 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,37 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,06 - 6,91 (2H, m), 6,88 (1H, d), 6,71 (1H, d), 4,03 (2H, t), 2,90 - 2,79 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,25 - 1,06 (4H, m), 0,70 - 0,62 (2H, m), 0,57 - 0,50 (2H, m)

[00494] Os seguintes exemplos 279-280 foram preparados de uma maneira similar ao Exemplo 278:

Exemplo 279

***N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[5-fluoro-2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida**

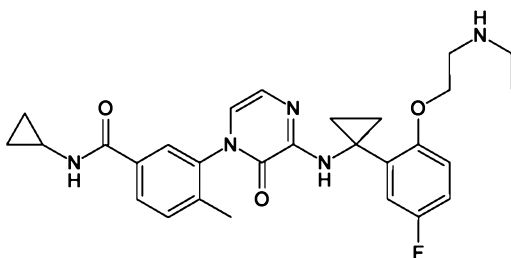


MS: APCI(+ve) 522 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,37 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 7,05 - 6,93 (2H, m), 6,89 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,45 - 4,40 (1H, m), 4,03 (2H, t), 3,46 (2H, q), 2,94 (2H, t), 2,88 - 2,78 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,06 (3H, s), 1,26 - 1,07 (4H, m), 0,71 - 0,62 (2H, m), 0,56 - 0,49 (2H, m).

Exemplo 280

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etóxi]-5-fluorofenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

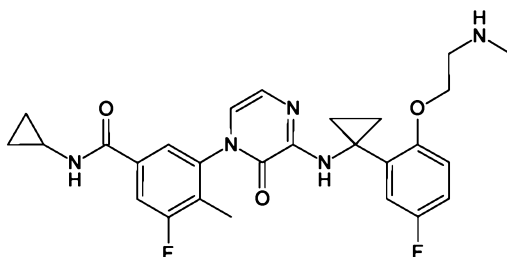


MS: APCI(+ve) 506 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,37 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 7,05 - 6,93 (2H, m), 6,88 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,03 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,88 - 2,79 (1H, m), 2,61 (2H, q), 2,06 (3H, s), 1,26 - 1,06 (4H, m), 0,99 (3H, t), 0,70 - 0,63 (2H, m), 0,55 - 0,49 (2H, m)

Exemplo 281

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-{3-[(1-{5-fluoro-2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida



a) 3-[3-({1-[2-(benzilóxi)-5-fluorofenil]ciclopropil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila

[00495] O composto do subtítulo foi preparado de 1-(2-(benzilóxi)-5-fluorofenil)ciclopropanamina (Exemplo 278a) e 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 252 g) usando um método similar àquele descrito para exemplo 268d.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 7,83 - 7,76 (2H, m), 7,66 - 7,63 (1H, m), 7,55 - 7,49 (2H, m), 7,41 - 7,28 (4H, m), 7,08 - 7,00 (3H, m), 5,20 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,29 - 1,10 (4H, m).

b) N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-{{1-[5-fluoro-2-hidroxifenil]ciclopropil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

[00496] O composto do subtítulo foi preparado de 3-[3-({1-[2-(benzilóxi)-5-fluorofenil]ciclopropil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 281a) usando métodos similares àqueles descritos para Exemplos 259b e 259c.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8,58 (1H, s), 8,48 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,65 (1H, s), 7,24 (1H, dd), 6,99 - 6,73 (4H, m), 2,90 - 2,77 (1H, m), 2,00 (3H, s), 1,31 - 1,13 (4H, m), 0,75 - 0,63 (2H, m), 0,59 - 0,50 (2H, m).

c) 3-[3-({1-[2-(2-Cloroetóxi)-5-fluorofenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

[00497] O composto do subtítulo foi preparado de N-ciclopropil-3-fluoro-5-[3-{{1-[5-fluoro-2-hidroxifenil]ciclopropil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Exemplo 281b) usando um método similar àquele descrito para exemplo 259d.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8,46 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,35 - 7,26

(2H, m), 7,10 - 6,94 (2H, m), 6,90 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,32 - 4,24 (2H, m), 4,02 - 3,94 (2H, m), 2,88 - 2,78 (1H, m), 1,96 (3H, s), 1,41 - 1,09 (4H, m), 0,76 - 0,46 (4H, m)

d) N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[(1-{5-fluoro-2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

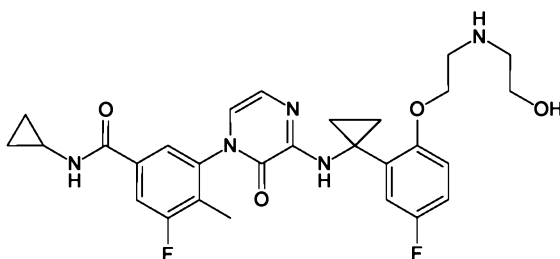
[00498] O composto do título foi preparado de 3-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)-5-fluorofenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Exemplo 281c) usando um método similar àquele descrito para exemplo 259e.

MS: APCI(+ve) 510,2 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,47 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,65 - 7,61 (2H, m), 7,30 (1H, dd), 7,06 - 6,92 (2H, m), 6,90 (1H, d), 6,75 (1H, d), 4,03 (2H, t), 2,91 - 2,77 (3H, m), 2,35 (3H, s), 1,97 (3H, d), 1,28 - 1,05 (4H, m), 0,73 - 0,64 (2H, m), 0,59 - 0,47 (2H, m).

Exemplo 282

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[(1-{5-fluoro-2-[2-(2-hidroxietil)amino]etóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida



[00499] O composto do título foi preparado de 3-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)-5-fluorofenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Exemplo 281c) e etanolamina usando um método similar àquele descrito para exemplo 167f.

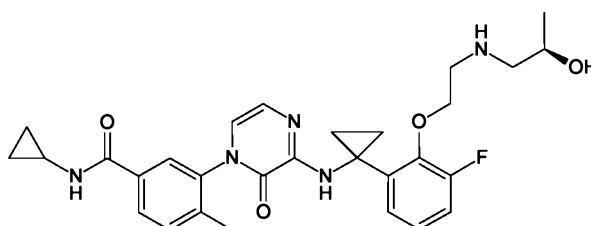
MS: APCI(+ve) 540 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,46 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,61 (1H, s),

7,53 (1H, s), 7,29 (1H, dd), 7,06 - 6,92 (2H, m), 6,90 (1H, d), 6,76 (1H, d), 4,42 (1H, t), 4,03 (2H, t), 3,46 (2H, q), 2,94 (2H, t), 2,89 - 2,78 (1H, m), 2,67 (2H, t), 1,97 (3H, d), 1,28 - 1,04 (4H, m), 0,72 - 0,61 (2H, m), 0,58 - 0,45 (2H, m)

Exemplo 283

**N-Ciclopropil-3-[3-({1-[3-fluoro-2-(2-[(2R)-2-hidroxi-
 pil]amino}etóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-
 metilbenzamida**



a) 2-(Benzilóxi)-3-fluorobenzonitrila

[00500] Álcool benzílico (5,51 mL) foi adicionado em gotas durante 20 minutos a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (2,128 g de uma dispersão a 60% em óleo mineral) e 2,3-difluorobenzonitrila (7,4 g) em THF (100 mL) com resfriamento por banho de gelo externo para manter temperatura por volta de 25 °C. Após a adição ser concluída, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas, extinta com água (200 mL) e extraída em acetato de etila (3 x 120 mL), orgânicos combinados foram secados (MgSO₄) e evaporados. O óleo residual foi purificado (Cromatografia de SiO₂ eluindo com 20% de éter em iso-hexano) para fornecer o composto do subtítulo como um óleo (9,70 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7,54 - 7,44 (2H, m), 7,40 - 7,26 (5H, m), 7,10 - 7,01 (1H, m), 5,33 (2H, s)

b) 1-[2-(Benzilóxi)-3-fluorofenil]ciclopropanamina

[00501] Uma solução de brometo de etilmagnésio, 3M em éter dietílico (28,2 mL) foi adicionada como uma corrente lenta em uma mistura

mecanicamente agitada de ortotitanato de tetraisopropila (13,09 mL,) e 2-(benzilóxi)-3-fluorobenzonitrila (Exemplo 283a, 9,6 g) em éter dietílico (400 mL) resfriado para -78 °C. A solução resultante foi agitada a -78 °C durante 15 minutos e em seguida aquecida para a temperatura ambiente durante 1 hora e 30 minutos. Um banho de gelo foi colocado em torno da reação e eterato de trifluoreto de boro (10,71 mL) foi adicionado como uma corrente lenta (cuidado exotérmico) e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A reação foi resfriada (banho de gelo) e extinta com 1 M de HCl aquoso (400 mL adicionados em porções). A camada aquosa foi separada e a camada de éter dietílico também extraída em 1M de HCl (2 x 200 mL) (acetato de etila adicionado ao éter dietílico para auxiliar na solubilidade). A camada aquosa foi resfriada em um banho de gelo e basificada com agitação com 10M de solução de NaOH aquosa. O precipitado resultante foi filtrado através de celite, lavando a almofada com água (200 mL) em seguida DCM (4 x 200 mL) em seguida DCM/MeOH (90:10, 300 mL). Os filtrados combinados foram separados e a camada aquosa também extraída com DCM (2 x 200 mL). Os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄) e evaporados, o resíduo foi purificado sobre resina SCX (50 g) eluindo com DCM, metanol (descartado) e inundando com 20% de amônia em metanol para fornecer o composto do subtítulo como um óleo (2,54 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7,54 - 7,50 (1H, m), 7,43 - 7,31 (2H, m), 7,06 - 6,89 (5H, m), 5,22 (2H, s), 0,96 - 0,93 (2H, m), 0,84 - 0,80 (2H, m).

c) 3-[3-({1-[2-(benzilóxi)-3-fluorofenil]ciclopropil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metila

[00502] Preparado usando um método similar ao Exemplo 252h de 1-(2-(benzilóxi)-3-fluorofenil)ciclopropanamina (Exemplo 283b) e 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 252g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7,94 (1H, dd), 7,86 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,58 - 7,51 (3H, m), 7,44 - 7,32 (5H, m), 7,23 - 7,16 (1H, m), 7,11 - 7,03 (1H, m), 5,19 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,26 - 1,14 (4H, m)

d) 3-[3-{[1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metila

[00503] Preparado usando um método similar ao Exemplo 252j de 3-[3-({1-[2-(benzilóxi)-3-fluorofenil]ciclopropil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 283c).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,63 (1H, s), 7,96 (1H, dd), 7,86 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,09 - 7,02 (1H, m), 6,90 (1H, d), 6,80 (1H, d), 6,79 - 6,74 (1H, m), 3,84 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,32 - 1,26 (2H, m), 1,12 - 1,09 (2H, m)

e) N-Ciclopropil-3-[3-{[1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

[00504] O composto do subtítulo foi preparado de 3-[3-{[1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 283d) usando um método similar àquele descrito para exemplo 252i

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,75 (1H, s), 8,39 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,10 - 7,03 (1H, m), 6,92 (1H, d), 6,82 (1H, d), 6,80 - 6,74 (1H, m), 2,88 - 2,79 (1H, m), 2,10 (3H, s), 1,32 - 1,09 (4H, m), 0,72 - 0,65 (2H, m), 0,58 - 0,50 (2H, m)

f) 3-[3-({1-[2-(2-Cloroetóxi)-3-fluorofenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

[00505] O composto do subtítulo foi preparado de N-ciclopropil-3-[3-{[1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Exemplo 283e) usando um método similar àquele descrito para exemplo 259d.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,41 - 8,36 (1H, m), 7,88 - 7,82 (1H, m), 7,71 - 7,67 (1H, m), 7,51 - 7,38 (2H, m), 7,24 - 6,99 (2H, m), 6,87 -

6,82 (1H, m), 6,74 - 6,70 (1H, m), 4,40 - 4,32 (2H, m), 4,07 - 4,00 (2H, m), 2,89 - 2,78 (1H, m), 2,07 (3H, s), 1,29 - 1,16 (4H, m), 0,71 - 0,63 (2H, m), 0,57 - 0,51 (2H, m)

g) N-ciclopropil-3-[3-({1-[3-fluoro-2-(2-[(2R)-2-hidroxi-propil]amino}etóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

[00506] 3-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)-3-fluorofenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (Exemplo 283f) (0,3g) e 2-aminoetanol (0,147 g) foram agitados juntos a 100 °C em dioxano (8 mL) em um tubo selado durante 24 horas. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Xterra 0,2% de eluente de amônia/ MeCN) fornece o composto do título (0,094 g).

MS: APCI(+ve) 536 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,38 (1H, s), 8,30 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,49 - 7,35 (2H, m), 7,14 (1H, t), 7,07 - 6,94 (1H, m), 6,89 - 6,83 (1H, m), 6,73 - 6,67 (1H, m), 4,49 - 4,42 (1H, m), 4,19 - 4,03 (2H, m), 3,80 - 3,66 (1H, m), 3,33 (2H, s), 2,95 (2H, s), 2,88 - 2,78 (1H, m), 2,58 - 2,54 (1H, m), 2,06 (3H, s), 1,32 - 1,08 (2H, m), 1,07 - 0,99 (2H, m), 0,89 - 0,78 (2H, m), 0,70 - 0,64 (2H, m), 0,58 - 0,48 (2H, m).

[00507] Os seguintes exemplos 284-287 (tabela 12) foram preparados usando um método similar àquele descrito para exemplo 283:

Exemplo 284

3-[3-({1-[2-(2-Aminoetóxi)-3-fluorofenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Exemplo 285

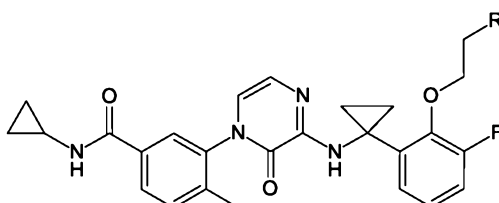
N-Ciclopropil-3-[3-({1-(3-fluoro-2-{2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

Exemplo 286

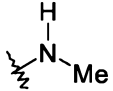
N-Ciclopropil-3-{3-[(1-{2-[2-(etilamino)etóxi]-3-fluorofenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

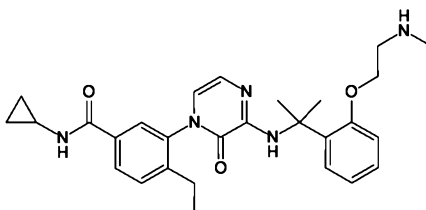
Exemplo 287

N-Ciclopropil-3-{3-[(1-{3-fluoro-2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

Tabela 12

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
284		478	8,54 - 8,30 (2H, m), 7,84 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,12 (1H, t), 6,99 (1H, q), 6,85 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,07 - 3,99 (2H, m), 2,96 (2H, t), 2,88 - 2,77 (1H, m), 2,06 (3H, s), 1,27 - 1,06 (4H, m), 0,73 - 0,46 (4H, m)
285		522	8,38 (2H, s), 7,88 - 7,81 (1H, m), 7,71 - 7,67 (1H, m), 7,50 - 7,37 (2H, m), 7,20 - 7,08 (1H, m), 7,05 - 6,96 (1H, m), 6,86 (1H, t), 6,70 (1H, t), 4,49 - 4,41 (1H, m), 4,16 - 4,06 (2H, m), 3,55 - 3,45 (2H, m), 3,00 - 2,90 (2H, m), 2,88 - 2,79 (1H, m), 2,76 - 2,65 (2H, m), 2,06 (3H, d), 1,29 - 1,04 (4H, m), 0,75 - 0,59 (2H, m), 0,58 - 0,50 (2H, m)
286		506	8,45 - 8,34 (2H, m), 7,85 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,13 (1H, t), 7,06 - 6,95 (1H, m), 6,84 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,17 - 4,02 (2H, m), 2,97 - 2,88 (2H, m), 2,86 - 2,81 (1H, m), 2,73 - 2,58 (2H, m), 2,06 (3H, s), 1,28 - 1,10 (4H, m), 1,09 - 0,99 (3H, m), 0,74 - 0,61 (2H, m), 0,56 - 0,48 (2H, m)

Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
287		492	8,45 (1H, s), 8,37 (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,68 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,12 (1H, t), 7,04 - 6,93 (1H, m), 6,85 (1H, d), 6,68 (1H, d), 4,18 - 4,02 (2H, m), 2,95 - 2,78 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,26 - 1,07 (4H, m), 0,70 - 0,63 (2H, m), 0,57 - 0,50 (2H, m)

Exemplo 288**N-Ciclopropil-4-etil-3-{3-[(1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida****a) 3-[(cianometil)amino]-4-etilbenzoato de metila**

[00508] A uma solução agitada de 3-amino-4-etilbenzoato de metila (6,10 g) em THF (56,7 mL) em temperatura ambiente foi adicionada base Hunig (11,89 mL) seguida por bromoacetonitrila (4,74 mL). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 16 horas. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e concentrada em vácuo. HCl aquoso a 1N e DCM foram adicionados. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄) e concentrada para fornecer o composto do subtítulo como um óleo (7,46 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7,35 (d, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 5,97 (t, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,84 (d, 2H), 3,32 (d, 3H), 1,15 (t, 3H)

b) 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-etilbenzoato de metila

[00509] O composto do subtítulo foi preparado de 3-[(cianometil)amino]-4-etilbenzoato de metila (Exemplo 288a) usando um método similar àquele descrito para exemplo 252g.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,14 (d, 1H), 8,06 (s, 2H), 8,04 - 8,02 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,11 (t, 3H). Outras ressonâncias obscureceram sob pico de solvente (2,4 ppm)

c) 3-[3-({1-[2-(benzilóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-etilbenzoato de metila

[00510] O composto do subtítulo foi preparado de 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-etilbenzoato de metila (Exemplo 288b) e α,α-dimetil-2-(fenilmetóxi)-benzenometanamina (Exemplo 198d) usando um método similar àquele descrito para exemplo 252h.

MS: APCI(+ve) 576 (M+H)⁺.

d) 3-[3-({1-[2-(Benzilóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-4-etilbenzamida

[00511] O composto do subtítulo foi preparado de 3-[3-({1-[2-(benzilóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-etilbenzoato de metila (Exemplo 288c) usando um método similar àquele descrito para exemplo 252i.

MS: APCI(+ve) 601 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,42 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,45 - 7,21 (m, 9H), 7,10 (t, 2H), 6,96 (t, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,39 (q, 2H), 1,84 (d, 6H), 1,06 (t, 3H), 0,74 - 0,67 (m, 2H), 0,58 - 0,53 (m, 2H)

e) N-Ciclopropil-4-etil-3-[3-{{1-[2-(2-hidroxifenil)-1-metiletil}amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}]benzamida

[00512] O composto do subtítulo foi preparado de 3-[3-({1-[2-(benzilóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-4-etilbenzamida (Exemplo 288d) usando um método similar àquele descrito para exemplo 252j.

MS: APCI(+ve) 433 (M+H)⁺.

f) 3-[3-({1-[2-(2-Cloroetóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-4-etilbenzamida

[00513] O composto do subtítulo foi preparado de *N*-ciclopropil-4-etil-3-[3-{{1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida (Exemplo 288e) usando um método similar àquele descrito para exemplo 252k.

MS: APCI(+ve) 495 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,43 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 3H), 6,65 (q, 2H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,06 (t, 3H), 0,70 - 0,67 (m, 2H), 0,57 - 0,54 (m, 2H)

g) *N*-Ciclopropil-4-etil-3-[3-{{1-metil-1-{{2-{{2-(metilamino)etóxi}fenil}etil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il}benzamida

[00514] O composto do título foi preparado de 3-[3-{{1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]-1-metiletil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-ciclopropil-4-etilbenzamida (Exemplo 288f) usando um método similar àquele descrito para exemplo 252l.

MS: APCI(+ve) 490,4 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,43 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 3H), 6,67 - 6,62 (m, 2H), 4,02 - 3,88 (m, 2H), 2,90 - 2,80 (m, 3H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,82 (s, 6H), 1,06 (t, 3H), 0,70 - 0,66 (m, 2H), 0,55 - 0,53 (m, 2H).

[00515] Os seguintes exemplos 289 a 292 (tabela 13) foram preparados usando um método similar àquele descrito para exemplo 288 de 3-[3-{{1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]-1-metiletil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-ciclopropil-4-etilbenzamida (Exemplo 288f) e amina adequada.

Exemplo 289

N-Ciclopropil-4-etil-3-[3-{{1-[2-(2-{{[(2S)-2-hidroxiopropil]amino}etóxi}fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

Exemplo 290

N-Ciclopropil-4-etil-3-{3-[(1-{2-[2-(etilamino)etóxi]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}benzamida

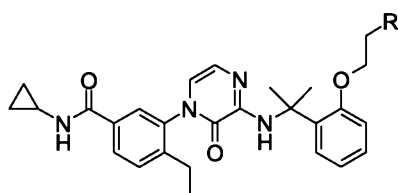
Exemplo 291

N-Ciclopropil-4-etil-3-[3-{[1-(2-{2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

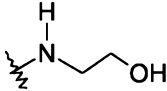
Exemplo 292

3-[3-({1-[2-(2-Aminoetóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-ciclopropil-4-etilbenzamida

Tabela 13



Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
289		534	8,44 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 3H), 6,65 (d, 2H), 4,38 (s, 1H), 3,98 - 3,94 (m, 2H), 3,61 (s, 1H), 2,95 - 2,81 (m, 4H), 2,45 (d, 2H), 1,84 (s, 6H), 1,06 (d, 3H), 1,00 (d, 3H), 0,69 (d, 2H), 0,56 (s, 2H)
290		504	8,43 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 3H), 6,65 (q, 2H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 3H), 2,54 - 2,51 (m, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,06 (t, 3H), 0,90 (t, 3H), 0,70 - 0,66 (m, 2H), 0,56 - 0,54 (m, 2H)

Exem- plo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
291		520,4	8,43 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 3H), 6,64 (q, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 2H), 3,39 (q, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,06 (t, 3H), 0,70 - 0,67 (m, 2H), 0,56 - 0,54 (m, 2H)
292		476	8,44 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,97 - 6,88 (m, 3H), 6,67 - 6,62 (m, 2H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 2,89 - 2,83 (m, 3H), 2,42 - 2,38 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,06 (t, 3H), 0,70 - 0,66 (m, 2H), 0,57 - 0,54 (m, 2H)

[00516] Os seguintes exemplos 293 a 298 (tabela 14) foram preparados usando um método similar àquele descrito para exemplo 230 usando 3-(3-(1-(2-(2-cloroetóxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (Exemplo 167e) e a amina adequada.

Exemplo 293

N-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-(2-{{(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil}amino}etóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

Exemplo 294

N-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-(2-{{2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil}amino}etóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

Exemplo 295

N-Ciclopropil-3-[3-{{1-[2-(2-{{1,1-dioxidotetra-hidrotiofen-3-il}amino}etóxi)fenil]ciclopropil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

Exemplo 296

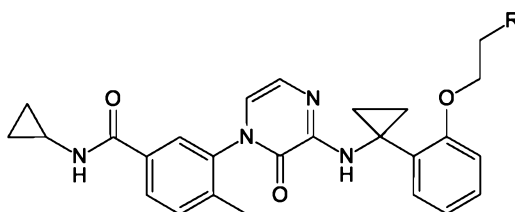
N-Ciclopropil-3-{3-[(1-{2-[2-(5,6-di-hidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

Exemplo 297

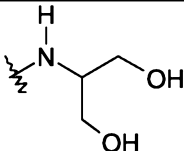
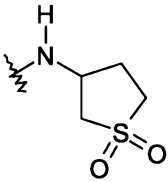
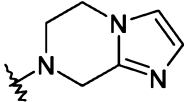
N-Ciclopropil-4-metil-3-{3-[(1-{2-[2-(1-metil-1,4,6,7-tetra-hidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

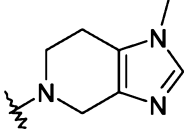
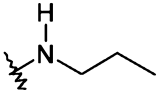
Exemplo 298

N-Ciclopropil-4-metil-3-{2-oxo-3-[(1-{2-[2-(propilamino)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]pirazin-1(2H)-il]benzamida

Tabela 14

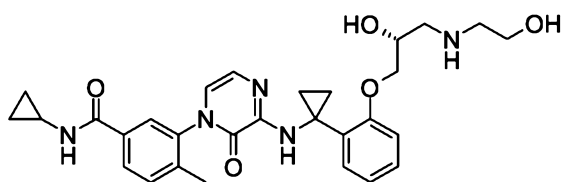
Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
293		546	8,02 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,38 - 4,31 (m, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 3,04 - 2,97 (m, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,52 - 1,26 (m, 4H), 1,21 - 1,07 (m, 6H), 0,97 (d, 2H), 0,82 - 0,75 (m, 2H).

294		534	8,37 - 8,32 (m, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 6,72 - 6,66 (m, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 2H), 4,10 - 4,02 (m, 2H), 3,05 - 2,96 (m, 2H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 5H), 1,25 - 1,13 (m, 4H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,70 - 0,62 (m, 2H), 0,56 - 0,49 (m, 2H).
295		578	7,81 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 2H), 6,60 - 6,55 (m, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,46 (q, 2H), 3,16 - 2,97 (m, 3H), 2,95 - 2,84 (m, 2H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 1H), 2,11 (d, 2H), 2,05 - 1,86 (m, 1H), 1,39 - 1,20 (m, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,10 - 0,96 (m, 1H), 0,79 - 0,71 (m, 2H), 0,63 - 0,55 (m, 2H).
296		566	8,35 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (td, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,89 - 6,85 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,79 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,01 (d, 4H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,25 - 1,03 (m, 4H), 0,69 - 0,64 (m, 2H), 0,54 - 0,50 (m, 2H)

297		580	8,35 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (dt, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,86 (dt, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,98 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,85 - 2,79 (m, 1H), 2,56 (t, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,27 - 1,03 (m, 4H), 0,69 - 0,63 (m, 2H), 0,55 - 0,49 (m, 2H).
298		502	d 7,81 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 2H), 6,57 (d, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,09 - 3,01 (m, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,61 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,66 - 1,32 (m, 3H), 1,31 - 1,05 (m, 5H), 0,86 (t, 4H), 0,78 - 0,71 (m, 2H), 0,60 - 0,54 (m, 2H).

Exemplo 299

***N*-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-({(2*R*)-2-hidróxi-3-[(2-hidroxi-etil)amino]propil}óxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida**



a) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[(1-{2-[(2*R*)-oxiran-2-ilmetóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

[00517] Carbonato de potássio (216 mg) e fluoreto de cézio (36,5 mg) foram adicionados à *N*-ciclopropil-3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-4-metilbenzamida (Exemplo 167d, 500 mg) em DMF (9 mL) e agitados durante 1 hora. 3-Nitrobenzenossulfonato de (*R*)-oxiran-2-ilmetila (311 mg) foi adicionado e a reação agitada durante 3 dias. A mistura reacional foi usada sem isolamento / purificação.

MS: APCI(+ve) 473 (M+H)⁺.

b) N-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-({(2*R*)-2-hidróxi-3-[(2-hidroxi-etil)amino]propil}óxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

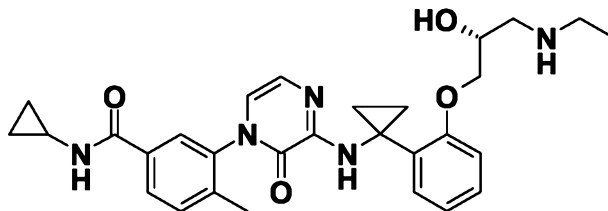
[00518] Etanolamina (1 mL) foi adicionada à N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[(1-[2-[(2*R*)-oxiran-2-ilmetóxi]fenil]ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida (Exemplo 299a, 7,81 g) em DMF (3 mL). A reação foi aquecida a 50 °C durante a noite. A mistura reacional foi dividida entre água e DCM. Os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄), filtrados e evaporados. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Xbridge , eluindo com um gradiente de acetonitrila em 0,2% (v/v) de amônia aquosa) forneceu o produto do título (0,102 g) após remoção de solvente e trituração com éter dietílico.

¹H RMN δ (CD₃OD) 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,93 - 6,81 (m, 3H), 6,57 - 6,53 (m, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 4,03 - 3,98 (m, 2H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,85 - 2,68 (m, 4H), 2,11 - 2,07 (m, 3H), 1,28 - 1,07 (m, 4H), 0,79 - 0,71 (m, 2H), 0,60 - 0,53 (m, 2H).

MS: APCI(+ve) 534 (M+H)⁺.

Exemplo 300

N-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-({(2*R*)-3-(etilamino)-2-hidroxiopropil]óxi}fenil)ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida



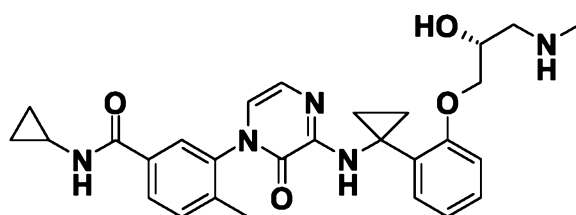
[00519] O composto do título foi preparado usando um método similar àquele descrito para exemplo 299b de (*R*)-N-ciclopropil-4-metil-3-(3-(1-(2-(oxiran-2-ilmetóxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)benzamida (Exemplo 299a) e etilamina.

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺.

^1H RMN δ (CD_3OD) 7,80 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 3H), 6,55 (d, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 4,00 (d, 2H), 2,94 - 2,87 (m, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,28 - 1,18 (m, 4H), 1,14 - 1,04 (m, 4H), 0,78 - 0,71 (m, 2H), 0,60 - 0,53 (m, 2H).

Exemplo 301

***N*-Ciclopropil-3-[3-{[1-(2-{[(2*R*)-2-hidróxi-3-(metilamino)propil]óxi}fenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida**



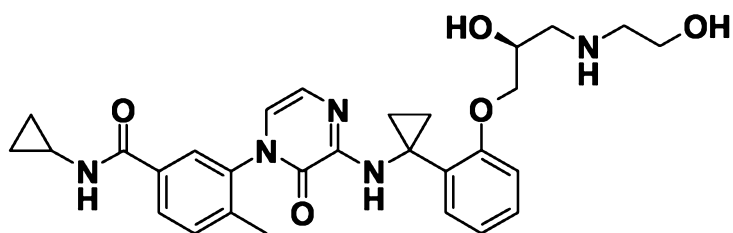
[00520] O composto do título foi preparado usando um método similar àquele descrito para exemplo 299b de (*R*)-*N*-ciclopropil-4-metil-3-(3-(1-(2-(oxiran-2-ilmetóxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)benzamida (Exemplo 299a) e metilamina.

MS: APCI(+ve) 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H RMN δ (CD_3OD) 7,81 - 7,79 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,57 - 7,54 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,93 - 6,83 (m, 3H), 6,57 (d, 1H), 4,20 - 4,12 (m, 1H), 4,02 - 3,99 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 2H), 2,40 (d, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,28 - 1,13 (m, 4H), 1,14 - 1,09 (m, 1H), 0,79 - 0,71 (m, 2H), 0,61 - 0,54 (m, 2H).

Exemplo 302

***N*-Ciclopropil-3-[3-{[1-[2-{[(2*S*)-2-hidróxi-3-[(2-hidroxi-til)amino]propil]óxi}fenil]ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida**



a) N-Ciclopropil-4-metil-3-{3-[(1-{2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}benzamida

[00521] O composto do subtítulo foi preparado usando um método similar àquele descrito para exemplo 299a de N-ciclopropil-3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida (Exemplo 167d) e 3-nitrobenzenossulfonato de (S)-oxiran-2-ilmetila.

MS: APCI(+ve) 473 (M+H)⁺.

b) N-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-({(2S)-2-hidróxi-3-[(2-hidroxi-etil)amino]propil}óxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

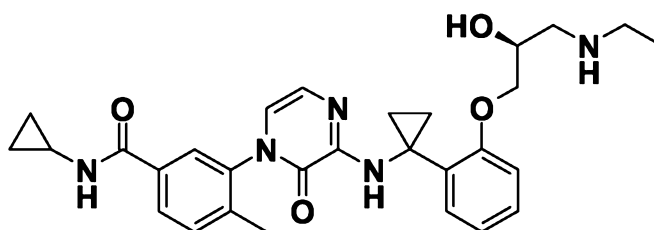
[00522] O composto do título foi preparado usando um método similar àquele descrito para exemplo 299b de N-ciclopropil-4-metil-3-{3-[(1-{2-[(2S)-oxiran-2-ilmetóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}benzamida (Exemplo 302a).

MS: APCI(+ve) 534 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (CD₃OD) 7,80 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,23 - 4,12 (m, 1H), 4,01 (d, 2H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,85 - 2,67 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,27 - 1,07 (m, 4H), 0,79 - 0,71 (m, 2H), 0,60 - 0,54 (m, 2H).

Exemplo 303

N-ciclopropil-3-[3-({1-[2-({(2S)-3-(etilamino)-2-hidroxiopropil]óxi}fenil)ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida



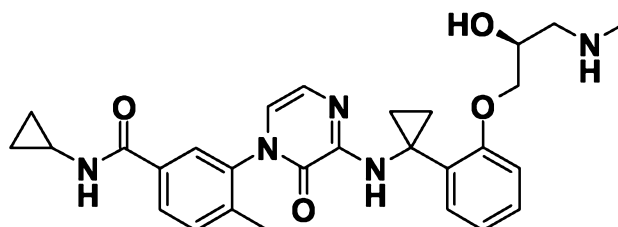
[00523] O composto do título foi preparado usando um método similar àquele descrito para exemplo 299b de *N*-ciclopropil-3-[3-({1-[2-((2S)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxietil)amino]propil)óxi]fenil)ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Exemplo 302a).

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (CD₃OD) 7,80 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 2H), 3,46 (q, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,28 - 1,19 (m, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,08 (td, 3H), 0,78 - 0,72 (m, 2H), 0,59 - 0,54 (m, 2H).

Exemplo 304

***N*-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-({(2S)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil)óxi]fenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida**



[00524] O composto do título foi preparado usando um método similar àquele descrito para exemplo 299b de *N*-ciclopropil-3-[3-({1-[2-((2S)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxietil)amino]propil)óxi]fenil)ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Exemplo 302a).

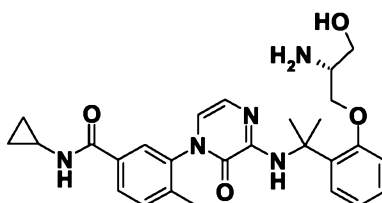
MS: APCI(+ve) 504 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (CD₃OD) 7,80 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,94 - 6,82 (m, 3H), 6,56 (d, 1H), 4,21

- 4,12 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,83 - 2,71 (m, 2H), 2,40 (d, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,29 - 1,19 (m, 3H), 1,18 - 1,09 (m, 2H), 0,79 - 0,71 (m, 2H), 0,60 - 0,54 (m, 2H).

Exemplo 305

3-[3-{[1-(2-{[(2*R*)-2-Amino-3-hidroxiopropil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida



a) N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-{[1-metil-1-(2-{[(4*S*)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metoxi}fenil)etil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

[00525] Uma solução de *N*-ciclopropil-3-(3-(2-(2-hidroxifenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida (Exemplo 134, 0,5 g) em acetonitrila (10 mL) foi tratada com carbonato de potássio (0,495 g) e 4-metilbenzenossulfonato de (*S*)-(2-oxo-oxazolidin-4-il)metila (0,324 g) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 80 °C durante 16 horas. A mistura reacional foi diluída com água, e extraída com DCM. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (0,6 g).

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺.

b) 3-[3-{[1-(2-{[(2*R*)-2-Amino-3-hidroxiopropil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

[00526] Uma solução de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[3-{[1-metil-1-(2-{[(4*S*)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metóxi}fenil)etil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida (Exemplo 305a) (0,6 g) em água (10 mL) e MeOH (10 mL) foi tratada com hidróxido de potássio (0,130 g) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 50 °C durante 16 horas. A mistura reacional foi diluída com água (200 mL), e extraída com acetato de etila

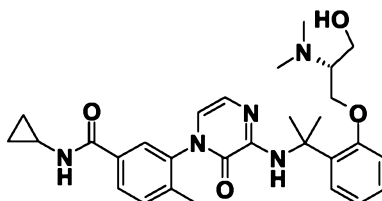
(250 mL). A fase orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Phenomenex Gemini, eluindo com um gradiente de acetonitrila em 0,2% (v/v) de amônia aquosa) forneceu o composto do título como um sólido (0,105 g).

MS: APCI(+ve) 492 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H RMN δ (DMSO- d_6) 8,49 (s, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 1H), 7,03 - 6,86 (m, 3H), 6,73 - 6,59 (m, 2H), 4,74 - 4,53 (m, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 1H), 3,86 - 3,72 (m, 1H), 3,38 - 3,24 (m, 1H), 3,14 - 2,99 (m, 1H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,74 - 1,52 (m, 2H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,63 - 0,51 (m, 2H).

Exemplo 306

**N-Ciclopropil-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-(dimetilamino)-3-hidroxi-
propil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenza-
mida**



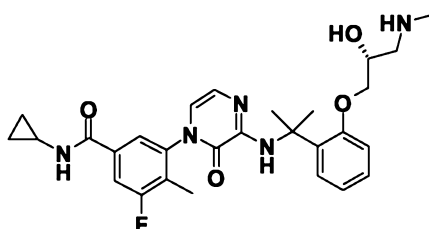
[00527] Uma solução de 3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-amino-3-hidroxi-propil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (Exemplo 305, 0,25 g) em dicloroetano (10 mL) foi tratada com 37 % de formaldeído aquoso (0,021 mL) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 20 °C durante 10 minutos antes de adicionar triacetoxiboroidreto de sódio (0,323 g). A mistura resultante foi agitada a 20 °C durante 16 horas. A mistura reacional foi diluída com água (125 mL), e extraída com DCM (250 mL). A fase orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Phenomenex Gemini, eluindo com um gradiente de acetonitrila em 0,2% (v/v) de amônia aquosa) forneceu o composto do título como um sólido (0,069 g).

MS: APCI(+ve) 520 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,45 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 2H), 6,68 - 6,60 (m, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 2H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 2,90 - 2,74 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,77 (s, 6H), 0,74 - 0,64 (m, 2H), 0,60 - 0,50 (m, 2H).

Exemplo 307

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-hidróxi-3-(metilamino)propil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida



a) N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-({1-metil-1-[2-(2R)-(oxiran-2-ilmetóxi)fenil]etil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

[00528] Preparado de N-ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida (Exemplo 252j) e 3-nitrobenzenossulfonato de (R)-oxiran-2-ilmetila, usando um método similar àquele descrito no Exemplo 299a.

MS: APCI(+ve) 493 (M+H)⁺.

b) N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-hidróxi-3-(metilamino)propil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

[00529] O composto do título foi preparado usando um método similar àquele descrito para exemplo 299b de N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-({1-metil-1-[2-(2R)-(oxiran-2-ilmetóxi)fenil]etil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida (Exemplo 307a).

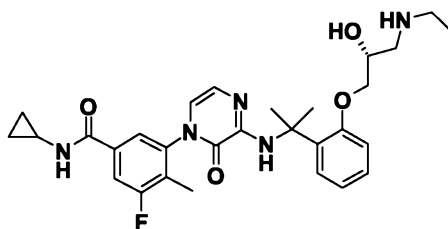
MS: APCI(+ve) 524 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,53 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,26 (d,

2H), 6,98 - 6,89 (m, 3H), 6,68 (s, 2H), 4,84 (s, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 3H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,59 - 2,57 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 0,64 (m, 4H).

Exemplo 308

***N*-Ciclopropil-3-[3-{{1-(2-{{(2*R*)-3-(etilamino)-2-hidroxiopropil}óxi}fenil)-1-metiletil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida**



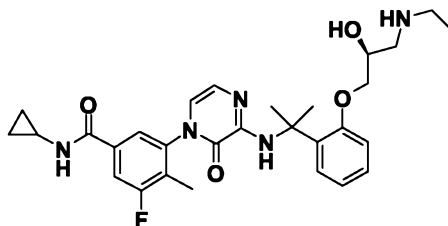
[00530] O composto do título foi preparado usando um método similar àquele descrito para exemplo 300 de *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-{{1-metil-1-[2-(2*R*)-(oxiran-2-ilmetóxi)fenil]etil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida (Exemplo 307a).

MS: APCI(+ve) 538 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-*d*₆) 8,52 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 3H), 6,68 (s, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,92 - 2,79 (m, 1H), 2,68 - 2,57 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 0,95 (s, 3H), 0,63 (m, 4H)

Exemplo 309

***N*-Ciclopropil-3-[3-{{1-(2-{{(2*S*)-3-(etilamino)-2-hidroxiopropil}oxi}fenil)-1-metiletil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida**



a) ***N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-{{1-metil-1-[2-(2*S*)-(oxiran-2-ilmetóxi)fenil]etil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida**

[00531] O composto do subtítulo foi preparado usando um método similar ao Exemplo 299a de *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida (Exemplo 252j) e 3-nitrobenzenossulfonato de (S)-oxiran-2-ilmetila.

MS: APCI(+ve) 493 (M+H)⁺.

b) *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-(2-[[1-(2*S*)-3-(etilamino)-2-hidroxipropil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida

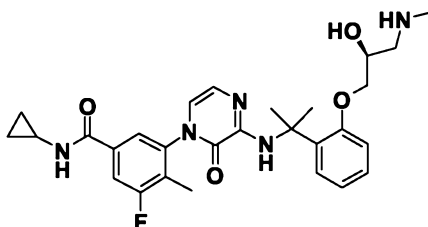
[00532] O composto do título foi preparado usando um método similar àquele descrito para exemplo 300 de *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-({1-metil-1-[2-(2*S*)-(oxiran-2-ilmetóxi)fenil]etil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida (Exemplo 309a).

MS: APCI(+ve) 538 (M+H)⁺

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,52 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 3H), 6,68 (q, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 3H), 2,88 - 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 0,97 - 0,92 (m, 3H), 0,70 (m, 2H), 0,55 (m, 2H).

Exemplo 310

***N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-[[1-(2*S*)-2-hidróxi-3-(metilamino)propil]óxi}fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida**



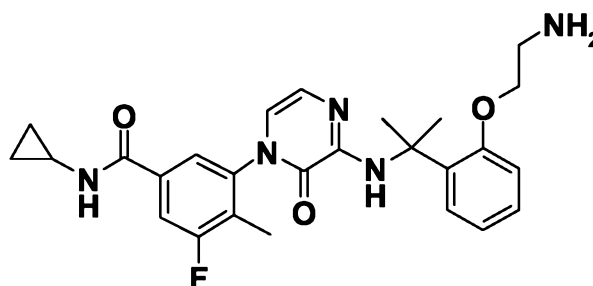
[00533] O composto do título foi preparado usando um método similar àquele descrito para exemplo 300 de *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-({1-metil-1-[2-(2*S*)-(oxiran-2-ilmetóxi)fenil]etil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida (Exemplo 309a).

MS: APCI(+ve) 524 (M+H)⁺.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8,52 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 3H), 6,70 - 6,66 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 3H), 2,88 - 2,82 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,23 (d, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 0,70 (m, 2H), 0,56 (m, 2H).

Exemplo 311

3-[3-({1-[2-(2-Aminoetóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida



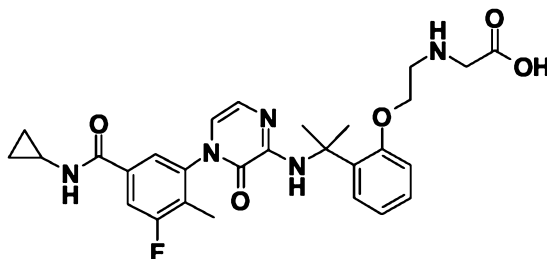
[00534] O composto do título foi preparado usando um método similar àquele descrito para exemplo 259e de 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Exemplo 252k).

MS: APCI(+ve) 480,2 (M+H)⁺.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8,61 - 8,44 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 6,99 - 6,87 (m, 3H), 6,73 - 6,61 (m, 2H), 3,96 - 3,80 (m, 2H), 2,93 - 2,77 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,88 (s, 6H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,62 - 0,50 (m, 2H).

Exemplo 312

N-(2-{2-[1-({4-[5-(Ciclopropilcarbamoil)-3-fluoro-2-metilfenil]-3-oxo-3,4-diidropirazin-2-il}amino)-1-metiletil]fenóxi}etil)glicina



[00535] Uma solução de 3-(3-(2-(2-(2-aminoetóxi)fenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Exemplo 311, 0,17g) dissolvida em THF (10 mL) foi tratada com trietilamina (0,049 mL) e bromoacetato de metila (0,034 mL) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 20 °C durante 16 horas. A mistura reacional foi diluída com 2M de NaOH aquoso (2 mL) e metanol (2 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, acidificada com ácido acético e extraída com acetato de etila (50 mL).

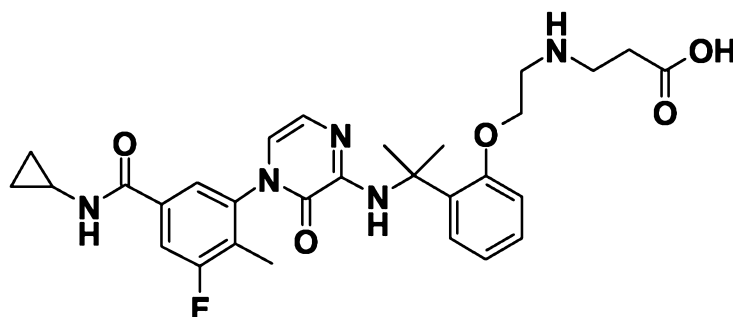
[00536] A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Phenomenex Gemini usando 95-5% de gradiente de amônia a 0,2 % aquosa em acetonitrila como eluente) forneceu o composto do título (0,03 g).

MS: APCI(+ve) 538 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,61 - 8,50 (m, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 7,01 - 6,85 (m, 3H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 6,58 - 6,52 (m, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,81 (s, 6H), 0,71 - 0,57 (m, 4H)

Exemplo 313

***N*-(2-(2-[1-({4-[5-(Ciclopropilcarbamoil)-3-fluoro-2-metilfenil]-3-oxo-3,4-diidropirazin-2-il}amino)-1-metiletil]fenóxi)etil)-beta-alanina**



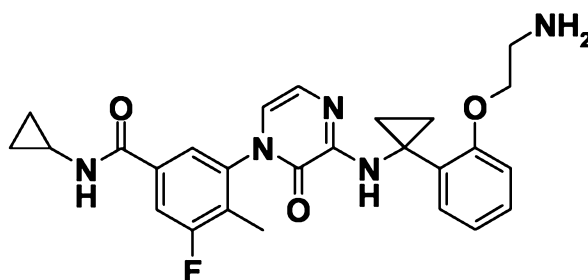
[00537] O composto do título foi preparado de 3-(3-(2-(2-(2-aminoetóxi)fenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Exemplo 311) e bromopropionato de metila usando um método similar àquele descrito para exemplo 312.

MS: APCI(+ve) 552,4 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,73 - 8,59 (m, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 1H), 7,06 - 6,86 (m, 3H), 6,70 - 6,58 (m, 2H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 3,03 - 2,90 (m, 2H), 2,86 - 2,73 (m, 3H), 2,18 (t, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,87 (s, 6H), 0,74 - 0,61 (m, 2H), 0,61 - 0,48 (m, 2H)

Exemplo 314

3-[3-({1-[2-(2-Aminoetóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida



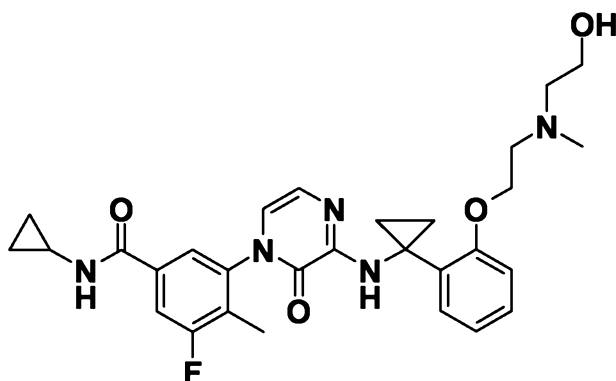
[00538] O composto do título foi preparado de 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Exemplo 259d) usando um método similar ao Exemplo 259e.

MS: APCI(+ve) 478,2 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,45 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,53 - 7,45 (2H, m), 7,19 (1H, t), 6,98 - 6,80 (4H, m), 6,76 - 6,72 (1H, m), 3,97 (2H, t), 2,94 (2H, t), 2,89 - 2,75 (1H, m), 1,96 (3H, s), 1,27 - 0,98 (4H, m), 0,72 - 0,64 (2H, m), 0,57 - 0,51 (2H, m)

Exemplo 315

***N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-{[1-(2-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]etóxi}fenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida**



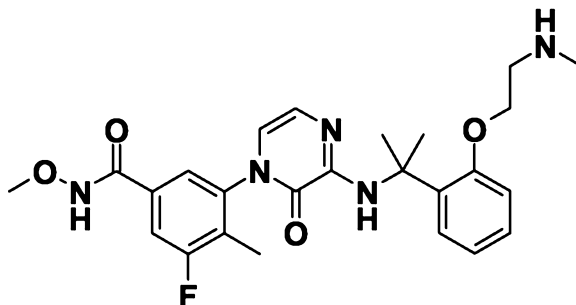
[00539] O composto do título foi preparado de 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Exemplo 259d) usando um método similar ao Exemplo 259e.

MS: APCI(+ve) 536,2 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,45 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,28 (1H, s), 7,19 (1H, t), 6,96 (1H, d), 6,89 - 6,82 (2H, m), 6,74 (1H, d), 4,35 - 4,26 (1H, m), 4,08 (2H, t), 3,55 - 3,45 (2H, m), 2,83 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,31 (3H, s), 1,96 (3H, s), 1,21 - 1,02 (4H, m), 0,74 - 0,62 (2H, m), 0,57 - 0,48 (2H, m)

Exemplo 316

3-Fluoro-N-metóxi-4-metil-5-{3-[(1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida



a) 3-fluoro-5-[3-{[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metila

[00540] O composto do subtítulo foi preparado de éster metílico de ácido 3-[5-Bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetóxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-

1(2H)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzoico (Exemplo 252h) usando o método de Exemplo 252j.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 9,55 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,09 - 6,94 (m, 2H), 6,80 - 6,66 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,89 (s, 6H)

b) 3-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila

[00541] O composto do subtítulo foi preparado de 3-fluoro-5-[3-({1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 316a) usando o método de Exemplo 252k.

MS: APCI(+ve) 474 (M+H)⁺.

c) ácido 3-[3-({1-[2-(2-Cloroetóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoico

[00542] Mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,177 g) em água (5,00 mL) foi adicionado ao 3-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 316b, 1,17 g) em THF (10 mL) e a mistura reacional foi agitada durante 4 horas em temperatura ambiente. Água foi adicionada e a solução acidificada com 2M de HCl. Isto foi extraído em acetato de etila (2x). Os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄), filtrados e evaporados para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (1 g).

MS: APCI(+ve) 460 (M+H)⁺.

d) 3-[3-({1-[2-(2-Cloroetóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-N-metóxi-4-metilbenzamida

[00543] Ao ácido 3-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoico (Exemplo 316c, 0,13 g) em DMF (3 mL) foram adicionados tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) (0,182 g) e N,N-di-isopropiletilamina (0,148 mL). A reação foi agitada durante 15 minutos, em seguida cloridrato de O-metil-hidroxilamina (0,047 g) foi adicionado. A mistura

reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada para fornecer o composto do subtítulo (0,13 g).

MS: APCI(+ve) 489 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

e) 3-Fluoro-*N*-metóxi-4-metil-5-{3-[(1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}benzamida

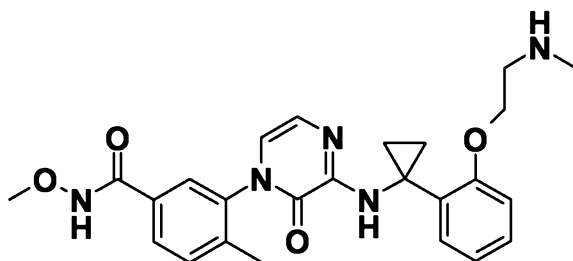
[00544] O composto do título foi preparado de 3-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-*N*-metóxi-4-metilbenzamida (Exemplo 316d) usando um método similar àquele descrito para exemplo 167f porém usando dioxano como solvente e um tempo de reação de 5 min.

MS: APCI(+ve) 484,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H RMN δ (DMSO- d_6) 7,60 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,95 - 6,91 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,83 (s, 6H).

Exemplo 317

***N*-Metóxi-4-metil-3-{3-[(1-{2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}benzamida**



a) 3-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metila

[00545] Uma solução de 3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 167c) 0,45 g dissolvida em acetonitrila (8 mL) foi tratada com carbonato de potássio (1,589 g) e 1-bromo-2-cloroetano (0,953 mL) sob nitrogênio. A suspensão resultante foi agitada a 83 °C durante 10 horas.

[00546] A mistura reacional foi evaporada até a secura e diluída com água (300 mL), e extraída com DCM. O orgânico foi secado (MgSO₄), filtrado e evaporado para fornecer o composto do subtítulo como uma espuma (0,520 g).

MS: APCI(+ve) 454 (M+H)⁺.

b) ácido 3-[3-({1-[2-(2-Cloroetóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoico

[00547] O composto do subtítulo foi preparado de 3-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 317a) usando um método similar àquele descrito no Exemplo 316c.

MS: APCI(+ve) 440 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7,95 (dd, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,07 - 4,00 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,18 (t, 4H).

c) 3-[3-({1-[2-(2-Cloroetóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-metóxi-4-metilbenzamida

[00548] O composto do subtítulo foi preparado de ácido 3-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoico (Exemplo 317 b) usando um método similar àquele descrito para exemplo 316d.

MS: APCI(+ve) 469 (M+H)⁺.

d) N-Metóxi-4-metil-3-{3-[(1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]}benzamida

[00549] O composto do título foi preparado de ácido 3-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoico (Exemplo 317c) usando um método similar àquele descrito para exemplo 316e.

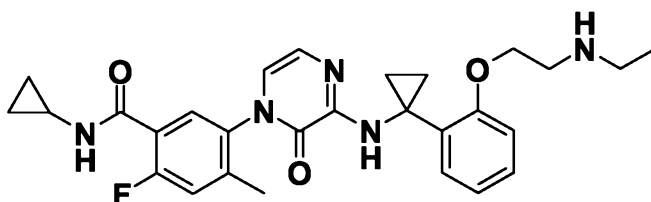
MS: APCI(+ve) 464 (M+H)⁺

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7,76 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d,

3H), 7,19 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,85 - 6,85 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 0,85 (d, 2H), 1,07 (s, 2H).

Exemplo 318

N-ciclopropil-5-{3-[(1-{2-[2-(etilamino)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-2-fluoro-4-metilbenzamida



a) 5-Bromo-4-fluoro-2-metilanilina

[00550] Uma mistura de pó de ferro (4,30 g) e cloreto de amônio (1,143 g) em água (23 mL) foi aquecida sob refluxo a 100 °C durante 30 minutos. A esta mistura quente foi adicionado 1-bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenzeno (5,00 g) lentamente e em seguida a mistura reacional foi aquecida sob refluxo a 100 °C durante a noite. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, filtrada através de uma almofada de celite, e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). A solução orgânica foi lavada com água (3 x 100 mL) e salmoura (100 mL), secada (MgSO₄) e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do subtítulo (3,59 g) como um sólido.

¹H RMN δ (CDCl₃) 6,86 - 6,79 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,11 (s, 3H)

b) 2-(5-Bromo-4-fluoro-2-metilfenilamino)acetonitrila

[00551] Base de Hunig (6,15 mL) foi adicionada à 5-bromo-4-fluoro-2-metilanilina (Exemplo 318a, 3,59 g) em THF (50 mL) em temperatura ambiente seguida por bromoacetonitrila (2,451 mL). A reação foi aquecida ao refluxo durante a noite. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e concentrada. HCl a 2N e DCM foram adicionados. A camada orgânica foi separada e secada (MgSO₄) e concentrada para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (6,61 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 6,92 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,13 (d, 2H),

3,78 (s, 1H), 2,13 (s, 3H).

c) [(5-Bromo-4-fluoro-2-metilfenil)amino]acetonitrila

[00552] A uma solução de 2-(5-bromo-4-fluoro-2-metilfenilamino)acetonitrila (Exemplo 318b, 4,00 g) dissolvida em acetato de etila (12 mL) foram adicionados Base de Hunig (14,37 mL), metanol (4 mL) e PdCl₂(dppf) (0,351 g). A mistura resultante foi agitada a 90 °C durante a noite sob uma atmosfera de monóxido de carbono (5 bar). A mistura reacional resfriada foi evaporada até a secura e o resíduo passado através de uma almofada de sílica, eluindo com 1:1 de acetato de etila:isohexano. O filtrado foi evaporado em vácuo para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (4,71 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7,19 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)

d) 5-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-2-fluoro-4-metilbenzoato de metila

[00553] A uma solução agitada de brometo de oxalila (5,97 mL) em DCM (88 mL) a 0 °C sob nitrogênio foi adicionada em gotas uma solução de [(5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)amino]acetonitrila (Exemplo 318c, 4,71 g) em DCM (88 mL). A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos antes da adição de DMF (0,328 mL). A mistura reacional foi em seguida aquecida sob refluxo durante a noite. A mistura reacional foi resfriada para 0 °C, água (100 mL) foi adicionada durante 15 minutos (cuidado), em seguida a camada orgânica (+ 2 outros extratos de DCM) foi separada, secada (MgSO₄) e em seguida vertida em uma almofada de sílica e eluída com DCM. Os solventes foram removidos em vácuo para fornecer o composto do subtítulo (4,96 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,09 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,18 (s, 3H)

e) 5-[3-({1-[2-(benzilóxi)fenil]ciclopropil}amino)-5-bromo-2-

oxopirazin-1(2H)-il]-2-fluoro-4-metilbenzoato de metila

[00554] Uma solução de 1-(2-(benzilóxi)fenil)ciclopropanamina (1,026 g) em dioxano (10 mL) foi tratada com 5-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-2-fluoro-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 318d, 1,500 g) e Base de Hunig (0,936 mL) sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 100 °C durante 16 horas. A mistura resfriada foi diluída com 2 M de HCl e extraída com éter dietílico. Os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄) e evaporados para fornecer o composto do subtítulo (2,310 g) como uma espuma.

MS: APCI(+ve) 580, 582 (M+H)⁺

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7,87 - 7,49 (m, 4H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 3H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,93 - 6,85 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,30 - 1,05 (m, 4H).

f) 2-fluoro-5-[3-{[1-(2-hidroxifenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metila

[00555] Ao 5-[3-({1-[2-(benzilóxi)fenil]ciclopropil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-2-fluoro-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 318e, 2,310 g) em etanol (30 mL) foram adicionados formiato de amônio (3,53 g) e Pd/C (0,042 g). A reação foi aquecida a 75 °C durante 3 horas. Base de Hunig (3 mL) foi adicionada, e a reação foi aquecida a 90 °C durante 4 horas. Mais catalisador, formiato de amônio e base de Hunig foram adicionados, e a reação foi aquecida a 90 °C durante 4 horas. A mistura reacional foi em seguida filtrada quente, através de um filtro de fibra de vidro, lavando com 500 mL de etanol, seguido por 500 mL de DCM, seguido por 500 mL de 10 % de metanol/DCM. O DCM e MeOH / DCM filtrados foram combinados, evaporados, e o resíduo resultante dividido entre DCM e água. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e evaporada para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (1,063 g).

MS: APCI(+ve) 410 (M+H)⁺.

^1H RMN δ (CDCl₃) 11,29 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 - 6,90 (m, 2H), 6,86 (td, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,37 - 1,23 (m, 4H)

g) *N*-Ciclopropil-2-fluoro-5-[3-{[1-(2-hidroxifenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

[00556] Cloreto de Isopropilmagnésio (5,19 mL de uma solução a 2,0 M em THF) foi adicionado durante 20 minutos a uma solução de ciclopropilamina (1,830 mL) e 2-fluoro-5-[3-{[1-(2-hidroxifenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 318f, 1,063 g) em THF (20 mL) agitando em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada durante 1 hora. Água e 2 M de HCl foram cuidadosamente adicionados e os voláteis removidos em vácuo. O resíduo foi basificado com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e extraído em DCM. Os orgânicos foram combinados, secados (MgSO₄) e evaporados para fornecer o composto do subtítulo (1,189 g).

MS: APCI(+ve) 435 (M+H)⁺.

^1H RMN δ (CDCl₃) 11,35 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,03 - 7,01 (m, 1H), 6,94 - 6,92 (m, 1H), 6,92 - 6,89 (m, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 1H), 6,79 - 6,72 (m, 1H), 6,43 - 6,41 (m, 1H), 2,97 - 2,86 (m, 1H), 2,18 - 2,14 (m, 3H), 1,41 - 1,23 (m, 4H), 0,92 - 0,83 (m, 2H), 0,65 - 0,57 (m, 2H).

h) 5-[3-{[1-[2-(2-Cloroetóxi)fenil]ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-ciclopropil-2-fluoro-4-metilbenzamida

[00557] A uma solução de *N*-ciclopropil-2-fluoro-5-[3-{[1-(2-hidroxifenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Exemplo 318g, 1,189 g) em acetonitrila (30 mL) foi adicionado carbonato de potássio (3,78 g) seguido por 1-bromo-2-cloroetano (4,54 mL). A reação foi aquecida a 95 °C durante 32 horas sob nitrogênio. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente, filtrada através de celite, e a massa

lavada com mais acetonitrila. O filtrado foi coletado e os solventes removidos em vácuo para fornecer o composto do subtítulo (1,368 g).

MS: APCI(+ve) 497/498 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (CDCl₃) 7,80 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,84 - 6,82 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,69 - 6,63 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 2,86 - 2,80 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,23 - 1,16 (m, 3H), 1,10 - 1,06 (m, 1H), 0,83 - 0,76 (m, 2H), 0,56 - 0,50 (m, 2H).

i) N-Ciclopropil-5-{3-[(1-{2-[2-(etilamino)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-2-fluoro-4-metilbenzamida

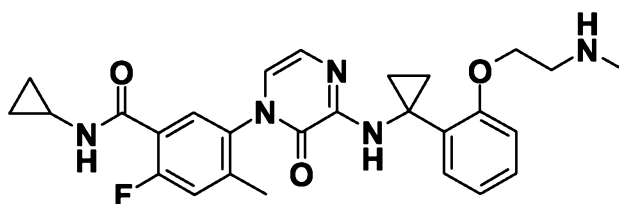
[00558] Uma solução de etilamina (2,012 mL de 2M em THF) e 5-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]ciclopropil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-2-fluoro-4-metilbenzamida (Exemplo 318h, 100 mg) em dioxano (3 mL) foi aquecida durante 24 horas a 100 °C em um tubo selado. Mais etilamina (2,012 mL de uma solução a 2M em THF) foi adicionada e a reação foi aquecida durante mais 24 horas. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Xbridge eluindo com um gradiente de acetonitrila em 0,2% (v/v) de amônia aquosa) forneceu o composto do título como um sólido (10 mg).

MS: APCI(+ve) 506,2 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,33 (s, 1H), 7,52 - 7,28 (m, 4H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,30 - 1,12 (m, 4H), 1,08 - 0,94 (m, 4H), 0,91 - 0,79 (m, 1H), 0,72 - 0,58 (m, 2H), 0,56 - 0,45 (m, 2H).

Exemplo 319

N-Ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-{3-[(1-{2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida



[00559] A uma solução de 5-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-2-fluoro-4-metilbenzamida (Exemplo 318h, 100 mg) e metilamina, 40 % em peso de solução em água (0,1 mL) em dioxano (1 mL) foi adicionado iodeto de potássio (33,4 mg). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida aquecida a 40 °C durante a noite. A reação foi aquecida a 50 °C durante 48 horas.

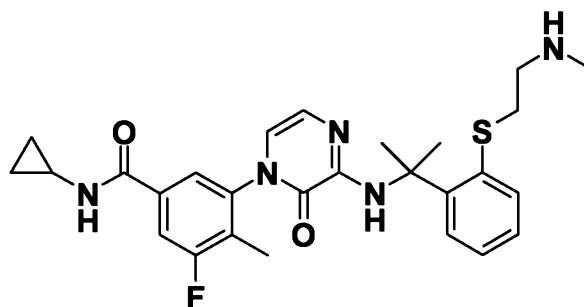
[00560] Purificação por HPLC preparativa (Phenomenex Gemini, eluindo com um gradiente de acetonitrila em 0,2% (v/v) de amônia aquosa, seguido por Coluna Xbridge eluindo com um gradiente de acetonitrila em 0,2% (v/v) de amônia aquosa) forneceu o composto do título como um sólido (17 mg).

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8,34 (s, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,88 - 6,81 (m, 2H), 6,64 (d, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 2,94 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,24 - 1,00 (m, 4H), 0,71 - 0,61 (m, 2H), 0,55 - 0,48 (m, 2H).

MS: APCI(+ve) 492,2 (M+H) $^+$.

Exemplo 320

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-{{1-metil-1-(2-{{2-(metilamino)etil}sulfanil}fenil)etil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida



a) 2-(Benzilóxi)etanotiol

[00561] Carbonato de potássio (11,20 g) foi adicionado ao etanotioato de S-2-(benzilóxi)etila (8,52 g) em metanol (170 mL) / água (85 mL) e a reação foi agitada durante 20 minutos. Água foi adicionada e a mistura extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com cloreto de amônio aquoso e secadas (MgSO_4) e concentradas em vácuo para fornecer o composto do subtítulo (6,64g).

^1H RMN δ (CDCl_3) 7,33 - 7,24 (m, 5H), 4,54 (s, 2H), 3,61 (q, 2H), 2,72 (q, 2H), 1,59 (t, 1H)

b) 2-([2-(Benzilóxi)etil]sulfanil)benzonitrila

[00562] Uma solução de 2-nitrobenzonitrila (5,85 g) em DMF (20 mL) foi tratada com 2-(benzilóxi)etanotiol (Exemplo 320a, 6,64 g) e uma solução de hidróxido de potássio (3,76 g) em água (5 mL) foi adicionada em gotas sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 2 horas. A reação foi extinta com água e extraída em acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados (MgSO_4), e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado (Cromatografia de SiO_2 eluindo com 50% de éter dietílico em iso-hexano) para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (7,08 g).

^1H RMN δ (CDCl_3) 7,60 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 6H), 4,54 - 4,53 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,24 (t, 2H)

c) 2-(2-([2-(Benzilóxi)etil]sulfanil)fenil)propan-2-amina

[00563] Uma suspensão de (III) cloreto de cério (9,15 g) dissolvida em THF (40 mL) foi agitada a 50 °C durante 3 horas sob nitrogênio. A suspensão resultante foi resfriada e 2-([2-(benzilóxi)etil]sulfanil)benzonitrila (Exemplo 320b, 5 g) foi adicionada. A mistura foi resfriada para -10 °C antes de adicionar metilítio (1,5M de solução como complexo com brometo de lítio, 30,9 mL). A mistura foi mantida a -10°C durante 30 minutos antes de extinguir com 880 amônia (10mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora em seguida o sólido foi

filtrado e descartado. O filtrado foi diluído com água e extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi diluído com 2M de HCl aquoso, extraído com éter dietílico (descartado). A camada aquosa foi basificada com 880 amônia, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada para fornecer o composto do subtítulo como um óleo (3,20 g).

^1H RMN δ (CDCl_3) 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 5H), 7,15 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,17 (s, 2H), 1,63 (s, 6H)

d) 3-[3-{[1-(2-{[2-(benzilóxi)etil]sulfanil}fenil)-1-metiletil]amino}-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila

[00564] O composto do subtítulo foi preparado usando um método similar ao Exemplo 252h de 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 252g) e 2-(2-{[2-(benzilóxi)etil]sulfanil}fenil)propan-2-amina (Exemplo 320c).

MS: APCI(-ve) 639 (M-H)⁻.

e) 3-[3-{[1-(2-{[2-(Benzilóxi)etil]sulfanil}fenil)-1-metiletil]amino}-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

[00565] O composto do subtítulo foi preparado de 3-[3-{[1-(2-{[2-(benzilóxi)etil]sulfanil}fenil)-1-metiletil]amino}-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 320d) usando um método similar àquele descrito para exemplo 252i. O produto bruto foi triturado em éter dietílico e o sólido filtrado para fornecer o produto do subtítulo (2,22g). O filtrado foi concentrado em vácuo, em seguida purificado (Cromatografia de SiO_2 eluindo com 100% de éter dietílico a 100% de acetato de etila). O produto contendo frações foi combinado e concentrado em vácuo para produzir mais composto do subtítulo (1,7 g) como um sólido.

MS: APCI(+ve) 665 (M+H)⁺.

f) 3-[3-{[1-(2-{[2-(Benzilóxi)etil]sulfanil}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

[00566] À 3-[3-{[1-(2-{[2-(Benzilóxi)etil]sulfanil}fenil)-1-metiletil]amino}-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Exemplo 320e, 1,7 g) em etanol (35 mL) foram adicionados formiato de amônio (2,255 g) e Pd / C (0,544 g) e a solução resultante aquecida a 75 °C durante 1 hora. Após resfriamento para a temperatura ambiente, pasta tipo 490 de Pd / C a 10% (0,272g) suspensa em etanol (5mL) foi adicionada e a reação aquecida para 75 °C durante 1 hora. A reação foi filtrada através de celite, em seguida o filtrado concentrado em vácuo, em seguida extraído em DCM. A solução orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada em vácuo para fornecer o composto do subtítulo (1,290 g).

MS: APCI(+ve) 587 (M+H)⁺.

g) N-Ciclopropil-3-fluoro-5-{3-[(1-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil}fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}-4-metilbenzamida

[00567] 3-[3-{[1-(2-{[2-(Benzilóxi)etil]sulfanil}fenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Exemplo 320f, 1,2 g) foi agitada em DCM (120 mL) e resfriada para 0°C. Tribrometo de boro (0,387 mL de 1M de solução em DCM) foi adicionado em gotas a 0 °C e a reação agitada durante 30 minutos a 0 °C. Mais 4 equivalentes de solução de tribrometo de boro foram adicionados após 1 hora e a reação aquecida para a temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com água gelada, e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas (MgSO₄), filtradas e evaporadas em vácuo para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado (Cromatografia de SiO₂ eluindo com 100% de éter dietílico a 100% de acetato de etila) para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (0,6g).

MS: APCI(+ve) 497 (M+H)⁺.

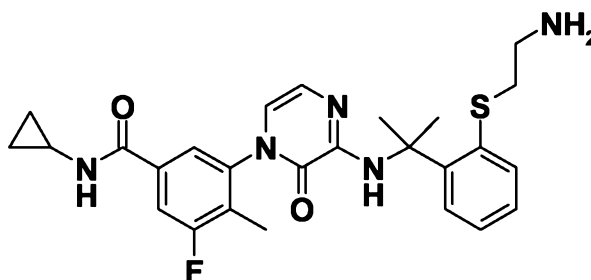
h) N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-{[1-metil-1-(2-{[2-(metilamino)etil]sulfanil}fenil)etil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
 [00568] N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[(1-{2-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Exemplo 320g, 0,15 g) foi agitada em DCM (20 mL) e resfriada para -40 °C antes de trietilamina (0,046 mL) e cloreto de metanossulfonila (0,024 mL) serem adicionados. A reação foi aquecida para a temperatura ambiente e metilamina (40% em água) e etanol (5 mL) foram adicionados. A reação foi em seguida agitada durante 18 horas a 100 °C. A reação foi concentrada em vácuo, em seguida purificada sobre resina SCX eluindo com metanol (descartado) e inundando com 20% de amônia em metanol. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Phenomenex Gemini, eluente: 95-5% de gradiente de 0,2% de amônia aquosa em acetonitrila). As frações contendo o composto desejado foram evaporadas até a secura para fornecer o composto do título como um sólido (3 mg).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,54 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,59 (d, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,84 (d, 6H), 0,63 (d, 4H)

MS: APCI(+ve) 510 (M+H)⁺.

Exemplo 321

3-{3-[(1-{2-[(2-Aminoetil)sulfanil]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida



a) 3-{3-[(1-{2-[(2-cloroetil)sulfanil]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

[00569] Uma solução de *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-{3-[(1-{2-[(2-hidroxi-etil)sulfanil]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}-4-metilbenzamida (Exemplo 320g, 0,15 g) dissolvida em acetonitrila (2 mL) foi tratada com trietilamina (0,048 mL) e cloridrato de trietilamina (4,16 mg) sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 0 °C antes de adicionar cloreto de *p*-toluenossulfonila (0,055 g) durante 5 minutos. Cloreto de Lítio (0,064 g) foi em seguida adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi diluída com água (200 mL), e extraída com DCM (200 mL). A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄) e evaporada para fornecer o composto do subtítulo (0,14g).

MS: APCI(+ve) 516 (M+H)⁺.

b) 3-{3-[(1-{2-[(2-Aminoetil)sulfanil]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

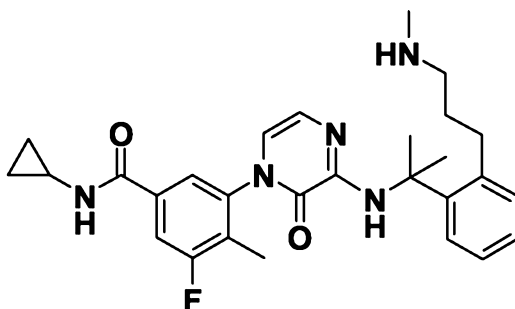
[00570] O composto do título foi preparado de 3-{3-[(1-{2-[(2-cloroetil)sulfanil]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Exemplo 320a) usando um método similar àquele descrito para exemplo 252l.

MS: APCI(+ve) 496 (M+H)⁺.

¹H RMN δ(DMSO-d₆) 8,54 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,59 (dd, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,87 - 2,84 (m, 1H), 2,63 (t, 2H), 2,00 (d, 3H), 1,84 (d, 6H), 1,54 (s, 1H), 0,70 (q, 2H), 0,56 (q, 2H)

Exemplo 322

***N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-({1-[2-({2-[(2-hidroxietil)amino]etil}sulfanil]fenil}-1-metiletil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida**



nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 20 °C durante 1 hora. A mistura foi tratada com uma solução de hidróxido de sódio (4,04 g) em água (30 mL) em gotas durante 30 minutos para manter a temperatura abaixo de 25 °C. A mistura reacional foi diluída com água (200 mL), e extraída com éter dietílico (200 mL) (descartado). A camada aquosa foi acidificada com 2M de HCl, extraída com acetato de etila (200 mL), secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi triturado com 50% de éter dietílico em iso-hexano para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (4,75 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 12,87 (s, 1H), 7,90 - 7,47 (m, 4H), 7,19 (d, J = 79,0 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 79,0 Hz, 1H).

b) ácido 3-(2-Cianofenil)propanoico

[00573] Uma suspensão de ácido (Z)-3-(2-cianofenil)acrílico (Exemplo 323a, 4,75 g) em etanol (50 mL) foi adicionada a 5% de Paládio (0,292 g) em etanol (50 mL) e hidrogenada sob 200 kPa (2,0 bar) de pressão de hidrogênio durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado evaporado até a secura para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (4,36 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7,78 (d, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 3,02 (t, 2H), 2,62 (t, 2H)

c) 2-(3-hidroxipropil)benzonitrila

[00574] Uma solução de ácido 3-(2-cianofenil)propanoico (Exemplo 323b, 4,36 g) em DCM (40 mL) foi tratada com cloreto de oxalila (3,26 mL) sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi evaporada até a secura, azeotropada com tolueno. O sólido foi dissolvido em THF (30mL) e boroidreto de sódio (1,883 g) foi adicionado. A mistura foi agitada a 20 °C durante 16 horas. Mais boroidreto de sódio (1,883 g) adicionado e agitado durante 4 horas. A reação requereu mais 3 dias e mais boroidreto de sódio (18,83 g). A mistura reacional foi evaporada, diluída com água (200 mL), e extraída

com acetato de etila (200 mL). O orgânico foi secado (MgSO_4), filtrado e evaporado para fornecer o composto do subtítulo como um óleo (3,83 g).

^1H RMN δ (DMSO-d_6) 7,78 (d, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 3,02 (t, 2H), 2,62 (t, 2H)

d) 2-(3-(Benzilóxi)propil)benzonitrila

[00575] Uma solução de 2-(3-hidroxipropil)benzonitrila (Exemplo 323c, 3,83g) em DMF (40 mL) sob nitrogênio foi tratada com 60% de Hidreto de sódio (1,140 g) e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora antes de adicionar brometo de benzila (2,83 mL). A solução resultante foi agitada a 20 °C durante 60 horas. A mistura reacional foi diluída com água (200 mL), e extraída com acetato de etila (200 mL). O orgânico foi secado (MgSO_4), filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado (Cromatografia de SiO_2 eluindo com 30% de éter dietílico em iso-hexano). Frações puras foram evaporadas até a secura para fornecer o composto do subtítulo como um óleo (2,3 g).

^1H RMN δ (CDCl_3) 7,60 (d, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 3H), 7,32 - 7,25 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 2H)

e) 2-{2-[3-(Benzilóxi)propil]fenil}propan-2-amina

[00576] Uma suspensão de Cloreto de cério (III) (4,51 g) dissolvida em THF (20 mL) foi agitada a 50 °C durante 3 horas sob nitrogênio. A suspensão resultante foi resfriada e 2-(3-(benzilóxi)propil)benzonitrila (Exemplo 323d, 2,3 g) adicionada. A mistura foi resfriada para -10 °C antes de adicionar 1,5 M de Metilítio como complexo com brometo de lítio (15,25 mL). A mistura foi mantida a -10 °C durante 30 minutos antes de extinguir com 880 amônia (10mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora antes de filtrar os sólidos (descartados). O filtrado foi diluído com água (100 mL), e extraído com acetato de etila

(200 mL). O orgânico foi secado (MgSO_4), filtrado e evaporado para fornecer o composto do subtítulo como um óleo (2,05 g).

^1H RMN δ (CDCl_3) 7,48 (d, 1H), 7,40 - 7,07 (m, 8H), 4,57 (s, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,16 - 3,04 (m, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,83 - 1,63 (m, 2H), 1,62 (s, 6H).

f) 3-{3-[(1-{2-[3-(benzilóxi)propil]fenil}-1-metiletil)amino]-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il}-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila

[00577] O composto do subtítulo foi preparado usando um método similar ao Exemplo 252h de 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 252g) e 2-(2-(3-(benzilóxi)propil)fenil)propan-2-amina (Exemplo 323e).

MS: APCI(+ve) 622 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

g) 3-{3-[(1-{2-[3-(Benzilóxi)propil]fenil}-1-metiletil)amino]-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il}-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

[00578] O composto do subtítulo foi preparado usando um método similar ao Exemplo 252i de 3-{3-[(1-{2-[3-(benzilóxi)propil]fenil}-1-metiletil)amino]-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il}-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 323f).

^1H RMN δ (CDCl_3) 7,59 - 7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,15 (m, 10H), 6,80 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,56 - 3,44 (m, 2H), 2,97 - 2,78 (m, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,98 - 1,81 (m, 8H), 0,90 - 0,78 (m, 2H), 0,64 - 0,51 (m, 2H)

h) N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-({1-[2-(3-hidroxipropil)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

[00579] O composto do subtítulo foi preparado usando um método similar ao Exemplo 252j de 3-{3-[(1-{2-[3-(benzilóxi)propil]fenil}-1-metiletil)amino]-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il}-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Exemplo 323g).

MS: APCI(+ve) 479 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

i) 3-[3-({1-[2-(3-Bromopropil)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

[00580] Uma solução de *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-[3-({1-[2-(3-hidroxipropil)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Exemplo 323h) (0,4 g) dissolvida em THF (10 mL) foi tratada com tetrabrometo de carbono (0,277 g) sob nitrogênio. A mistura resultante foi resfriada para 0 °C antes de adicionar trifenilfosfina (0,219 g). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi evaporada e o resíduo purificado (Cromatografia de SiO₂ eluindo com 50% DCM em acetato de etila) para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (0,135 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 4H), 6,80 - 6,71 (m, 1H), 6,64 - 6,55 (m, 1H), 3,38 (t, 2H), 3,08 - 2,82 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,91 (d, 6H), 1,29 - 1,18 (m, 2H), 0,91 - 0,81 (m, 2H), 0,66 - 0,55 (m, 2H)

j) N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{3-[(1-metil-1-{2-[3-(metilamino)propil]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

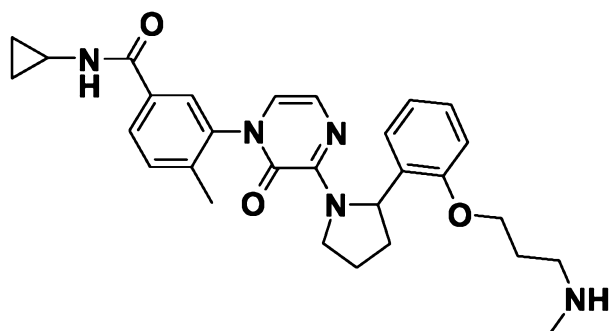
[00581] O composto do título foi preparado de 3-[3-({1-[2-(3-bromopropil)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Exemplo 323g) usando um método similar àquele descrito para exemplo 259e.

MS: APCI(+ve) 492,4 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,65 - 8,55 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 3H), 7,10 - 6,99 (m, 1H), 6,76 - 6,65 (m, 2H), 2,98 - 2,79 (m, 3H), 2,51 - 2,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 6H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 0,81 - 0,69 (m, 2H), 0,67 - 0,55 (m, 2H).

Exemplo 324

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(2-{2-[3-(metilamino)propóxi]fenil}pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida



a) N-Ciclopropil-3-{3-[2-(2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-3,4-di-hidropirazin-1(2H)-il}-4-metilbenzamida

[00582] À *N*-ciclopropil-3-(3-(2-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida (Exemplo 97, 0,993 g) em DCM (10 mL) foi adicionado tribrometo de boro (4,47 mL de 1M de solução em DCM) a 0 °C e a reação agitada durante 3 horas. Mais tribrometo de bóro (4,47 mL de 1M de solução em DCM) foi adicionado e a reação agitada durante 3 horas. Gelo foi adicionado seguido por água e a camada aquosa extraída com DCM em seguida EtOAc. A camada aquosa foi neutralizada para pH 7 e extraída com DCM em seguida EtOAc e todos os orgânicos combinados secados (Na_2SO_4) e o solvente removido para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (0,786 g).

MS: APCI(+ve) 432 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

b) 3-[3-{2-[2-(3-Cloropropóxi)fenil]pirrolidin-1-il}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

[00583] Uma solução de *N*-ciclopropil-3-{3-[2-(2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-3,4-di-hidropirazin-1(2H)-il}-4-metilbenzamida (Exemplo 324a, 0,2 g) em acetonitrila (5 mL) foi tratada com carbonato de potássio (0,642 g) e 1-bromo-3-cloropropano (0,459 mL) sob nitrogênio. A suspensão resultante foi agitada a 83 °C durante 10 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada para fornecer o composto do subtítulo (0,23g).

MS: APCI(+ve) 507 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

c) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(2-{2-[3-(metilamino)propóxi]fenil}pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

[00584] 3-[3-{2-[2-(3-Cloropropóxi)fenil]pirrolidin-1-il}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (Exemplo 324b, 0,23g) e metilamina (1mL) foram aquecidas em um micro-ondas CEM em dioxano a 110 °C durante 15 minutos. A solução resultante foi concentrada em vácuo e purificação por HPLC preparativa (Coluna X-Bridge usando 95-5% de gradiente de amônia a 0,2 % aquosa em acetonitrila) forneceu o composto do título como um sólido (0,028 g).

MS: APCI(+ve) 502 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,14 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,92 - 6,77 (m, 4H), 6,57 - 6,57 (m, 1H), 5,97 - 5,94 (m, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 3H), 3,93 - 3,77 (m, 1H), 3,01 (s, 4H), 2,87 - 2,81 (m, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 5H), 0,70 - 0,64 (m, 2H), 0,58 - 0,53 (m, 2H)

Exemplo 325 e Exemplo 326

(*R*)-*N*-Ciclopropil-4-metil-3-(3-(2-(2-(3-(metilamino)propóxi)fenil)pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il)benzamida e (*S*)-*N*-Ciclopropil-4-metil-3-(3-(2-(2-(3-(metilamino)propóxi)fenil)pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il)benzamida

[00585] A mistura racêmica do Exemplo 324 foi purificada por HPLC quiral (coluna Chirobiotic V , eluindo 80:20 de 0,1% de trietilamina em MeOH : 0,1 % de ácido acético em metanol) para fornecer os dois enantiômeros simples não designados.

Isômero 1:

MS: APCI(+ve) 502,2 (M+H)⁺.

Pureza quiral 95,5% @ 220nm por HPLC

e

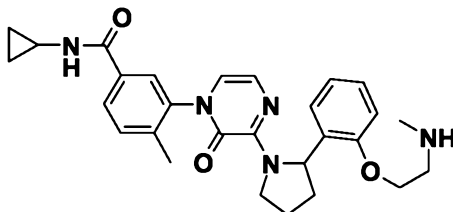
Isômero 2

MS: APCI(+ve) 502,2 (M+H)⁺.

Pureza quiral 97,1% @ 220nm por HPLC

Exemplo 327

Sal de trifluoroacetato de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(2-{2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida



a) 2-(2-(1-(4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-oxo-3,4-di-hidropirazin-2-il)pirrolidin-2-il)fenóxi)etil(metil)carbamato de benzila

[00586] Carbonato de céσιο (0,274 g) foi adicionado a uma solução de *N*-ciclopropil-3-[3-[2-(2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-3,4-di-hidropirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Exemplo 324a, 0,18 g) e 2-cloro-etil(metil)carbamato de benzila (0,096 g) em acetonitrila (4 mL), e a reação foi aquecida a 90 °C durante 72 horas. DCM e água foram adicionados, e a camada orgânica foi separada, secada (Na₂SO₄) e o solvente removido em vácuo. Purificação (Cromatografia de SiO₂ eluindo com 30-50% de EtOAc em DCM) forneceu o composto do subtítulo como um óleo (0,122 g).

MS: APCI(+ve) 622 (M+H)⁺.

b) Sal de trifluoroacetato de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(2-{2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

[00587] Uma solução de 2-(2-(1-(4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-oxo-3,4-di-hidropirazin-2-il)pirrolidin-2-il)fenóxi)etil(metil)carbamato de benzila (Exemplo 327a, 0,122 g) em etanol (10 mL) foi bombeada através de um cartucho de Pd/C a 2 ml / min sob Hidrogênio máx a 40 °C em um hidrogenador H cube. Os solventes foram evaporados. Purificação por HPLC preparativa (Coluna Xbridge , eluindo com um

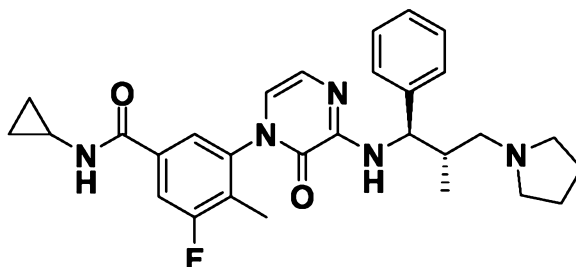
gradiente de acetonitrila em 0,2% (v/v) de TFA aquoso) forneceu o produto do título como um sólido (45 mg).

MS: APCI(+ve) 488 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (CD₃OD) 7,78 (dt, 1H), 7,70 - 7,38 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 7,03 - 6,90 (m, 4H), 6,67 - 6,63 (m, 1H), 6,36 - 6,28 (m, 1H), 4,49 - 4,27 (m, 2H), 4,24 - 4,07 (m, 1H), 3,97 - 3,79 (m, 1H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,55 - 2,37 (m, 4H), 2,22 - 1,54 (m, 6H), 0,85 - 0,75 (m, 2H), 0,66 - 0,56 (m, 2H).

Exemplo 328

***N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-{{[(1R,2S)-2-metil-1-fenil-3-pirrolidin-1-ilpropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il}]benzamida**



a) (2R,3R)-3-Amino-2-metil-3-fenilpropan-1-ol

[00588] *N*-[(1R,2R)-3-{{[terc-butil(difenil)silil]óxi}-2-metil-1-fenilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (Exemplo 136b, 1,46 g) foi agitada em metanol (10 mL) e em seguida Cloreto de hidrogênio (4M em dioxano) (10 mL) adicionado. A reação foi agitada a 70 °C durante 7 horas e em seguida concentrada em vácuo. O produto bruto foi azeotropado com tolueno em seguida triturado em éter durante 2 dias após o que o solvente foi concentrado em vácuo para fornecer o composto do subtítulo (0,47g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,51 (s, 2H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 4H), 4,18 - 4,14 (m, 1H), 3,24 - 3,07 (m, 2H), 2,14 - 2,10 (m, 1H), 0,97 (s, 3H)

b) 3-[5-bromo-3-{{[(1R,2R)-3-hidróxi-2-metil-1-fenilpropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila

[00589] Ao 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 252g, 0,9 g) em THF (3 mL) foram adicionados (2R,3R)-3-amino-2-metil-3-fenilpropan-1-ol (Exemplo 328a, 0,389 g) e Base de Hunig (0,374 mL) e a reação agitada a 50 °C durante 8 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com NaHCO₃ aquoso. Os orgânicos foram secados (MgSO₄) e concentrados em vácuo para deixar o produto bruto que foi triturado durante a noite em 2:1 de iso-hexano / éter dietílico para fornecer o composto do subtítulo. Purificação do filtrado (Cromatografia de SiO₂ eluindo com 50 - 100% de éter dietílico em iso-hexano) para fornecer mais composto do subtítulo (total 0,820 g).

MS: APCI(+ve) 506 (M+H)⁺.

c) 3-[5-bromo-3-([(1R,2R)-3-hidróxi-2-metil-1-fenilpropil]amino)}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila

[00590] O composto do subtítulo foi preparado de 3-(5-bromo-3-([(1R,2R)-3-hidróxi-2-metil-1-fenilpropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 328b) usando um método similar àquele descrito no Exemplo 259b.

MS: APCI(+ve) 426 (M+H)⁺.

d) N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-([(1R,2R)-3-hidróxi-2-metil-1-fenilpropil]amino)}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

[00591] O composto do subtítulo foi preparado de 3-fluoro-5-[3-([(1R,2R)-3-hidróxi-2-metil-1-fenilpropil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metila (Exemplo 328c) usando um método similar àquele descrito para exemplo 252i.

MS: APCI(+ve) 451 (M+H)⁺.

e) N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-([(1R,2R)-2-metil-3-oxo-1-fenilpropil]amino)}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

[00592] Uma solução de Periodinano Dess-Martin (0,911 g) em DCM (8 mL) foi adicionada em gotas a uma solução de N-ciclopropil-3-fluoro-

5-[3-[[[(1R,2R)-3-hidróxi-2-metil-1-fenilpropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Exemplo 328d, 0,64 g) em DCM (8 mL) a 22 °C. A mistura resultante foi agitada a 22 °C durante 30 minutos.

[00593] A mistura reacional foi extinta com Na₂S₂O₃ aquoso saturado e NaHCO₃ aquoso saturado e agitada durante mais 15 minutos e em seguida extraída em DCM. Os extratos orgânicos foram combinados, secados (MgSO₄) e concentrados em vácuo para fornecer o composto do subtítulo como um sólido (0,6g).

MS: APCI(+ve) 449 (M+H)⁺.

f) N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[[(1R,2S)-2-metil-1-fenil-3-pirrolidin-1-ilpropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

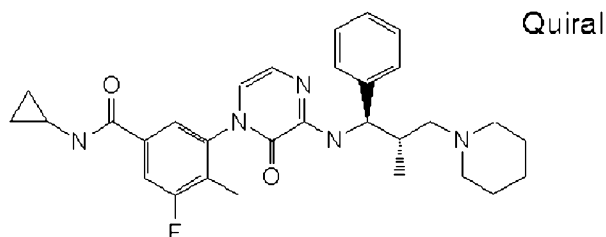
[00594] Triacetoxiboroidreto de sódio (0,284 g) foi adicionado à N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[[(1R,2R)-2-metil-3-oxo-1-fenilpropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida (Exemplo 328e, 0,3 g), pirrolidina (0,221 mL) e Base de Hunig (0,467 mL) em DCM (15 mL). A suspensão resultante foi agitada a 22 °C durante 2 horas. A mistura reacional foi basificada com solução de bicarbonato de sódio saturada antes de extrair com DCM. As fases orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo purificado por HPLC preparativa (coluna Phenomenex usando 75-5% de gradiente de amônia a 0,2 % aquosa em acetonitrila como eluente). As frações contendo o composto desejado foram evaporadas até a secura para fornecer o composto do título como um sólido (0,046 g).

MS: APCI(+ve) 504 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 9,14 (dd, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 5H), 6,75 - 6,65 (m, 2H), 5,07 - 5,05 (m, 1H), 2,85 (q, 1H), 2,56 - 2,53 (m, 4H), 2,45 - 2,37 (m, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,73 (t, 3H), 0,79 (d, 3H), 0,69 (t, 2H), 0,58 - 0,54 (m, 2H).

Exemplo 329

***N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-piperidin-1-ilpropil]amino}-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida**



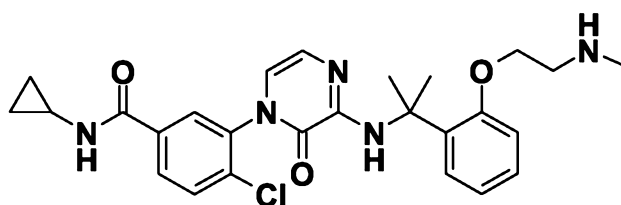
[00595] O composto do título foi preparado de *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[*(1R,2R)*-2-metil-3-oxo-1-fenilpropil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida (Exemplo 328e) e piperidina usando um método similar àquele descrito para exemplo 328f.

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 9,30 (dd, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 5H), 6,69 (dd, 2H), 5,08 - 5,05 (m, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,54 - 2,45 (m, 2H), 2,23 - 1,88 (m, 7H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 1,41 - 1,34 (m, 2H), 0,86 - 0,75 (m, 3H), 0,72 - 0,67 (m, 2H), 0,58 - 0,54 (m, 2H).

Exemplo 330

4-Cloro-*N*-ciclopropil-3-[3-[(1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida



a) 3-amino-4-clorobenzoato de metila.

[00596] Uma solução de 4-cloro-3-nitrobenzoato de metila (10 g) dissolvida em ácido acético (100 mL) foi tratada com pó de ferro (10,36 g) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada vigorosamente a 20 °C durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite e o filtrado evaporado até a secura para fornecer produto bruto. O resíduo foi

diluído com solução de bicarbonato de sódio aquosa (200 mL), e extraído com diclorometano (250 mL). A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e evaporada para fornecer o composto do subtítulo (8,41 g).

^1H RMN δ (CDCl_3) 7,47 (s, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 3H), 4,29 - 3,95 (m, 2H), 3,90 (s, 3H)

b) 4-cloro-3-{[etóxi(oxo)acetil]amino}benzoato de metila

[00597] Uma suspensão de 3-amino-4-clorobenzoato de metila (Exemplo 330a, 8,41 g) dissolvida em acetato de etila (80 mL) foi tratada com trietilamina (9,47 mL) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 0 °C antes de adicionar cloreto de etil oxalila (5,57 mL) em gotas durante 5 minutos. A mistura resultante foi agitada durante 1 hora. A mistura reacional foi diluída com água (100 mL), e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com 2M de ácido clorídrico seguido por solução de bicarbonato de sódio saturada. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada para fornecer o produto bruto. O sólido foi triturado com éter dietílico para fornecer o composto do subtítulo (11,20 g).

^1H RMN δ (CDCl_3) 9,53 - 9,42 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,45 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,45 (t, 3H)

c) 4-cloro-3-[[[(2,2-dimetoxietil)amino](oxo)acetil]amino}benzoato de metila

[00598] Uma solução de 4-cloro-3-{[etóxi(oxo)acetil]amino}benzoato de metila (Exemplo 330b, 11,2 g) dissolvida em acetato de etila (80 mL) foi tratada com dimetil acetal de aminoacetaldeído (5,08 mL) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 20 °C durante 3 horas. A mistura reacional foi diluída com éter dietílico (100mL) e agitada em temperatura ambiente durante a noite. O sólido formado foi filtrado e secado sob vácuo para fornecer o composto do subtítulo (12,64 g).

^1H RMN δ (CDCl_3) 9,92 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,81 (d, 1H),

7,70 - 7,56 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,44 (t, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,48 (s, 6H)

d) 4-cloro-3-(2,3-dioxo-3,4-di-hidropirazin-1(2H)-il)benzoato de metila

[00599] Uma suspensão de 4-cloro-3-[[[(2,2-dimetoxietil)amino](oxo)acetil]amino]benzoato de metila (Exemplo 330c, 8,5 g) em ácido acético (26 mL) foi tratada com ácido trifluoroacético (8,5 mL) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 120 °C durante 3 horas. A mistura foi extinta com água (20mL) e o sólido resultante filtrado para fornecer o composto do subtítulo (8,00 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,13 - 8,01 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 6,52 - 6,40 (m, 2H), 3,93 (s, 3H)

e) 3-(3-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-clorobenzoato de metila.

[00600] Uma suspensão de 4-cloro-3-(2,3-dioxo-3,4-di-hidropirazin-1(2H)-il)benzoato de metila (Exemplo 330d, 8 g) em DCM (80 mL) foi tratada com N,N-dimetilformamida (0,220 mL) e brometo de oxalila (2,94 mL) em gotas durante 5 minutos em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 20 °C durante 16 horas. A mistura reacional tornou-se preta e foi evaporada para fornecer produto bruto. Purificação (Cromatografia de SiO₂ eluindo com 30% de éter dietílico em diclorometano) forneceu o composto do subtítulo (6,33 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,28 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 3,83 (s, 1H)

f) Metil-3-[3-({1-[2-(benzilóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-clorobenzoato.

[00601] Uma solução de 3-(3-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-clorobenzoato de metila (Exemplo 330e, 3 g) dissolvida em tolueno (15 mL) foi tratada com N-etildiisopropilamina (2,99 mL) e 2-(2-(benzilóxi)fenil)propan-2-amina (Exemplo 198d 2,107 g) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 125 °C durante 8 horas em um tubo selado. A

mistura reacional foi diluída com água (150 mL), e extraída com acetato de etila (250 mL). O orgânico foi secado (MgSO₄), filtrado e evaporado para fornecer produto bruto. Purificação (Cromatografia de SiO₂ eluindo com 50% de éter dietílico em iso-hexano) forneceu o composto do subtítulo (2,230 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,10 - 7,99 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,43 - 7,27 (m, 5H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,95 - 6,82 (m, 2H), 6,73 - 6,64 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,81 (d, 6H)

g) 3-[3-({1-[2-(Benzilóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-cloro-N-ciclopropilbenzamida

[00602] Uma solução de metil-3-[3-({1-[2-(benzilóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-clorobenzoato (Exemplo 330f, 2,23 g) dissolvida em THF (30 mL) foi tratada com ciclopropilamina (2,261 mL) e 2,0M de cloreto de isopropilmagnésio (11,06 mL) sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída com cloreto de amônio aquoso (150 mL), e extraída com diclorometano (250 mL). O orgânico foi secado (MgSO₄), filtrado e evaporado para fornecer o composto do subtítulo (2,40 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,61 - 8,54 (m, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 5H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 6,73 - 6,66 (m, 2H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 1,86 (s, 6H), 0,74 - 0,66 (m, 2H), 0,60 - 0,53 (m, 2H)

h) N-(sec-butil)-4-cloro-3-[3-{{1-[2-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il}]benzamida

[00603] Uma solução de 3-[3-({1-[2-(benzilóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-cloro-N-ciclopropilbenzamida (Exemplo 330g, 2,23 g) dissolvida em DCM (30 mL) foi tratada com tribrometo de boro (8,43 mL de 1M de solução em DCM) a 0 °C sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi diluída com água (200 mL), e extraída com diclorometano (250 mL).

O orgânico foi secado (MgSO_4), filtrado e evaporado para fornecer produto bruto. O produto bruto foi triturado com éter dietílico (50mL) para fornecer o composto do subtítulo (1,760 g).

^1H RMN δ (DMSO-d_6) 9,59 - 9,50 (m, 1H), 8,62 - 8,53 (m, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 2H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,83 - 6,69 (m, 4H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 1,93 (s, 6H), 0,77 - 0,67 (m, 2H), 0,64 - 0,54 (m, 2H)

i) 4-Cloro-3-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropilbenzamida

[00604] Uma solução de *N*-(*sec*-butil)-4-cloro-3-[3-{{1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida (Exemplo 330h, 1 g) dissolvida em acetonitrila (10 mL) foi tratada com carbonato de potássio (3,15 g) e 1-bromo-2-cloroetano (1,896 mL) sob nitrogênio. A suspensão resultante foi agitada a 75 °C durante 10 horas. A mistura reacional foi evaporada até a secura, diluída com água (300 mL), e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e evaporada para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi triturado com 50% de éter em iso-hexano para fornecer o composto do subtítulo (1,100 g).

^1H RMN δ (DMSO-d_6) 8,61 - 8,52 (m, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 6,97 - 6,88 (m, 3H), 6,65 (d, 2H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 3,98 - 3,89 (m, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 6H), 0,74 - 0,65 (m, 2H), 0,62 - 0,53 (m, 2H)

j) 4-Cloro-N-ciclopropil-3-[3-{{1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etóxi]fenil}etil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

[00605] Uma solução de 4-cloro-3-[3-{{1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]-1-metiletil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-ciclopropilbenzamida (Exemplo 330i, 0,22 g) dissolvida em acetonitrila (3 mL) foi tratada com 40% de metilamina aquosa (0,380 mL). A mistura resultante foi agitada a 100 °C durante 16 horas em um tubo selado. A mistura reacional foi filtrada e

purificada por HPLC preparativa (Coluna Phenomenex Gemini usando 95-5% de gradiente de amônia a 0,2 % aquosa em acetonitrila como eluente). As frações contendo o composto desejado foram evaporadas para fornecer o composto do título (0,087 g).

MS: APCI(+ve) 496 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,62 - 8,52 (m, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,99 - 6,85 (m, 3H), 6,71 (s, 2H), 4,03 - 3,89 (m, 2H), 2,91 - 2,76 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,87 (s, 6H), 0,74 - 0,65 (m, 2H), 0,60 - 0,51 (m, 2H)

[00606] Os seguintes exemplos 331 a 334 (tabela 15) foram preparados usando um método similar àquele descrito para exemplo 330 usando 4-cloro-3-[3-({1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-*N*-ciclopropilbenzamida (Exemplo 330i) e a amina adequada.

Exemplo 331

4-Cloro-*N*-ciclopropil-3-[3-({1-[2-{2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi}fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

Exemplo 332

4-Cloro-*N*-ciclopropil-3-[3-({1-[2-(2-{[(2*R*)-2-hidroxipropil]amino}etóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

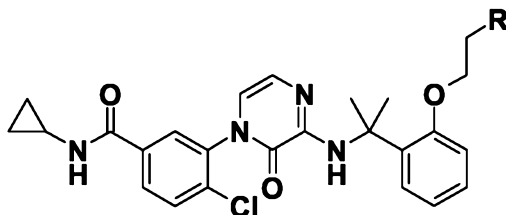
Exemplo 333

4-Cloro-*N*-ciclopropil-3-[3-({1-[2-[2-(etilamino)etóxi]fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

Exemplo 334

3-[3-({1-[2-(2-Aminoetóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida

Tabela 15



Exemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
331		526	8,66 - 8,56 (m, 1H), 8,07 - 7,96 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,06 - 6,89 (m, 3H), 6,76 (s, 2H), 4,43 (t, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 2H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 3,01 - 2,88 (m, 3H), 2,73 - 2,60 (m, 2H), 1,94 (s, 6H), 0,82 - 0,69 (m, 2H), 0,68 - 0,55 (m, 2H)
332		540	8,65 - 8,56 (m, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,05 - 6,88 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,10 - 3,93 (m, 2H), 3,74 - 3,57 (m, 1H), 3,01 - 2,85 (m, 3H), 2,52 - 2,45 (m, 2H), 1,85 (s, 6H), 1,04 (d, 3H), 0,78 - 0,71 (m, 2H), 0,65 - 0,59 (m, 2H)
333		510	8,68 - 8,57 (m, 1H), 8,07 - 7,96 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,07 - 6,91 (m, 3H), 6,76 (s, 2H), 4,10 - 3,93 (m, 2H), 3,01 - 2,84 (m, 3H), 2,67 - 2,56 (m, 2H), 1,93 (s, 6H), 0,95 (t, 3H), 0,81 - 0,70 (m, 2H), 0,66 - 0,56 (m, 2H)
334		482	8,58 (d, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,99 - 6,85 (m, 3H), 6,65 (s, 2H), 3,95 - 3,79 (m, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 3H), 1,78 (s, 6H), 0,77 - 0,65 (m, 2H), 0,59 - 0,50 (m, 2H)

Dados de Forma Física**Descrição de Figuras**

Figura 1: Padrão de difração de pó de raio-X de Forma A de base livre de Exemplo 167

Figura 2: Padrão de difração de pó de raio-X de Form B de base livre de Exemplo 167

Figura 3: Padrão de difração de pó de raio-X de Forma A de base livre de Exemplo 259

Figura 4: Padrão de difração de pó de raio-X de Forma A de base livre de Exemplo 260

Figura 5: Padrão de difração de pó de raio-X de Forma A de base livre de Exemplo 163

Figura 6: Padrão de difração de pó de raio-X de Form B de base livre de Exemplo 163

Figura 7: Padrão de difração de pó de raio-X de Form C de base livre de Exemplo 163

Figura 8: Padrão de difração de pó de raio-X de Form D de base livre de Exemplo 163

Figura 9: Padrão de difração de pó de raio-X de Forma A de Sal de sacarídeo de Exemplo 163

Figura 10: Padrão de difração de pó de raio-X de Forma A de Sal de tosilato de Exemplo 163

Figura 11: Padrão de difração de pó de raio-X de Form B de Sal de tosilato de Exemplo 163

Figura 12: Padrão de difração de pó de raio-X de Forma A de Sal de cloridrato de Exemplo 163

Detalhes de Instrumento:

[00607] Dados XRPD foram coletados usando uma máquina PANalytical CubiX PRO.

XRPD – PANalytical CubiX PRO

[00608] Dados foram coletados com uma máquina PANalytical CubiX PRO em configuração θ - 2θ na faixa de varredura de 2° a $40^\circ 2\theta$ com θ exposição de 100 segundos por incremento de $0,02^\circ$. Os raios-X foram gerados por um tubo de foco fino longo de cobre operado a 45kV e 40mA. O comprimento de onda dos raios-X de cobre era $1,5418 \text{ \AA}$. Os dados foram coletados em portadores de base zero nos quais $\sim 2 \text{ mg}$ do composto foram colocados. O portador foi feito de um único cristal de silicone, que foi cortado ao longo de um plano de não difração e em seguida polido em um acabamento óticamente plano. Os raios-X incidentes nesta superfície foram negados por extinção Bragg.

[00609] Termogramas DSC foram medidos usando um calorímetro de varredura diferencial TA Q1000, com painéis de alumínio e tampas perfuradas. Os pesos da amostra variaram entre 0,5 a 5mg. O procedimento foi realizado sob um fluxo de gás de nitrogênio (50ml/min) e a temperatura estudada de 25 a 300°C em uma faixa constante de aumento de temperatura de 10°C por minuto.

[00610] Perfis GVS foram medidos usando um instrumento Dynamic Vapour Sorption DVS-1. A amostra sólida de aproximadamente 1 – 5 mg foi colocada em um vaso de vidro e o peso da amostra foi registrado durante um método de etapa de ciclo dual (40 a 90 a 0 a 90 a 0% de umidade relativa (RH), em etapas de 10% de RH).

Preparação de base livre de Exemplo 167: Forma A cristalina de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

[00611] 3-(3-(1-(2-(2-Cloroetóxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (Exemplo 167e, 5,00 g) dissolvida em dioxano (15 mL) foi tratada com metilamina (15 mL de uma solução a 40 % em peso em água). A suspensão resultante foi agitada a 100°C durante 4 horas em uma autoclave. A solução foi evaporada

até a secura. O produto bruto foi purificado (Cromatografia de SiO₂, eluindo com uma mistura de 5:1:94 (v/v) de metanol : trietilamina : diclorometano respectivamente). O produto contendo frações foi evaporado em vácuo e novamente purificado por RPHPLC (Coluna Xterra , 95-5% de gradiente de amônia a 0,2 % aquosa em acetonitrila como fase móvel). O produto contendo frações foram combinados e secados por congelamento para deixar um sólido. Trituração com éter dietílico seguida por secagem em vácuo durante a noite forneceu o composto do título como um pó branco (3,14 g).

¹H RMN consistente com aquela descrita acima no exemplo 167

MS: APCI(+ve) 474 (M+H)⁺.

Análise Elementar - Encontrada (calculada): %C:68,0 (68,5); %H:6,7 (6,6); %N:14,2 (14,8).

Análise de base livre de Exemplo 167: Forma A cristalina de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

[00612] Uma amostra de Forma A cristalina de exemplo 167 obtida pelo procedimento descrito acima foi analisada por XRPD, DSC e GVS.

[00613] A temperatura de fusão de Forma A cristalina de exemplo 167 como determinado por DSC forneceu um único evento endotérmico, ocorrendo a 166 °C C (± 2 °C C), com a captação de água de 1% (±0,2%) entre RH de 0% - 80%, como medido por GVS. Um padrão de difração XRPD de Forma A cristalina de exemplo 167 é apresentado na figura 1.

Preparação e Análise de Base Livre do Exemplo 167: Forma B Cristalina de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida.

[00614] Uma amostra de forma B cristalina do exemplo 167 foi obtida por suspensão da forma A cristalina do exemplo 167 em dioxano em

temperatura ambiente (~25 °C) e foi analisada por XRPD.

[00615] Um padrão de difração de XRPD de forma B cristalina do exemplo 167 é apresentado na figura 2.

Preparação de Base Livre de Exemplo 259: Forma A Cristalina de N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]- benzamida.

[00616] 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Exemplo 259d, 10 g) em dioxano (25 mL) foi tratada com metilamina (15 mL de uma solução aquosa a 40% em peso). A mistura resultante foi agitada a 100 °C durante 16 horas no tubo selado. A mistura reacional foi resfriada, filtrada e os solventes removidos em vácuo para fornecer o produto bruto (~10 g). O produto bruto (~8,0g) foi purificado por RPHPLC (Coluna Waters X-Bridge, gradiente de 95-5% de amônia a 0,2% aquosa em acetonitrila como fase móvel). As frações contendo o produto foram combinadas, evaporadas e trituradas com éter dietílico durante a noite. O sólido branco foi coletado por filtração e secado em vácuo para produzir o composto do título (4,14 g).

RMN consistente com aquela descrita acima no exemplo 259.

MS: APCI(+ve) 492 (M+H)⁺.

Análise Elementar - Encontrado (calculado): %C: 65,9 (66,0); %H:6,1 (6,2); %N:14,2 (14,3).

Análise de Base Livre de Exemplo 259: Forma A Cristalina de N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]- benzamida.

[00617] Uma amostra de forma A cristalina do exemplo 259 obtido pelo procedimento descrito acima foi analisada por XRPD, DSC e GVS.

[00618] A temperatura de fusão da forma A cristalina do exemplo 259 como determinado por DSC forneceu um único evento endotérmico,

ocorrendo a 163 °C C (± 2 °C C), com uma captação de água de 0,4% ($\pm 0,2\%$) entre RH de 0% - 80%, como medido por GVS. Um padrão de difração de XRPD de forma A cristalina do exemplo 259 é apresentado na figura 3

Preparação de Base Livre de Exemplo 260: Forma A Cristalina de N-ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida.

[00619] 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetóxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Exemplo 259d, 5 g) e etanolamina (6,1 mL) foram aquecidas a 100 °C em dioxano (20 mL) no tubo selado durante 16 horas. Purificação da solução resfriada por HPLC preparativa (Coluna Xterra, eluindo com um gradiente de acetonitrila em 0,2% (v/v) amônia aquosa) forneceu o produto do título (2,95 g) após remoção do solvente em vácuo e trituração com iso-hexano / éter dietílico (1:1 80mL).

MS: APCI(+ve) 522 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,46 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,19 (1H, t), 6,95 (1H, d), 6,92 - 6,80 (2H, m), 6,74 (1H, d), 4,44 (1H, s), 4,06 (2H, t), 3,51 - 3,43 (2H, m), 3,42 - 3,30 (1H, m), 2,97 (2H, t), 2,90 - 2,77 (1H, m), 2,69 (2H, t), 1,97 (3H, s), 1,27 - 1,01 (4H, m), 0,75 - 0,63 (2H, m), 0,57 - 0,50 (2H, m).

Análise Elementar - Encontrado (calculado): % C: 63,8 (64,5); H:6,3 (6,2); N:13,0 (13,4).

Análise de Base Livre do Exemplo 260: Forma Cristalina A de N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida.

[00620] Uma amostra de forma A cristalina de exemplo 260 obtido pelo procedimento descrito acima foi analisada por XRPD, DSC e GVS.

[00621] A temperatura de fusão de forma A cristalina de exemplo 260 como determinado por DSC forneceu um único evento endotérmico,

ocorrendo a 206 °C C (± 2 °C C), com uma captação de água de 1,2% ($\pm 0,2\%$) entre RH de 0% - 80%, como medido por GVS. Um padrão de difração de XRPD de forma A cristalina do exemplo 260 é apresentado na figura 4.

Preparação de Forma A Cristalina de Base Livre do Exemplo 163:
Forma A Cristalina de N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida.

[00622] A N-ciclopropil-3-(3-(2-(2-hidroxifenil)propan-2-ylamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida (Exemplo 134, 4,3 g) em acetoni-trila (5 mL) foi adicionado carbonato de potássio (2,84 g) seguido por 2-cloroetil(metil)carbamato de benzila (2,69 g) e a reação aquecida a 85 °C durante 16 horas sob nitrogênio. Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi evaporada até a secura e o resíduo dividido entre água (20 mL) e DCM (20mL). A camada aquosa foi separada e novamente extraída em DCM (2 x 20 mL). Os orgânicos combinados foram evaporados para deixar 2-(2-(2-(4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-oxo-3,4-di-hidropirazin-2-ilamino)propan-2-il)fenóxi)etil(metil)carbamato de benzila bruto (3,50 g) como uma goma. Etanol (150 mL) e P/C (0,611 g de 5%) foram adicionados e a reação agitada sob atmosfera de H₂ (2 bar) durante 4 horas. A mistura foi filtrada através de Celite (lavando a almofada com alíquotas de etanol) e os filtrados combinados evaporados para deixar o produto bruto (2,1 g). A recristalização de acetato de etila forneceu o produto do título (1,15 g) como um sólido branco.

MS: APCI(+ve) 476 (M+H)⁺.

Análise de Forma A Cristalina de Base Livre do Exemplo 163:
Forma A Cristalina de N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida.

[00623] Uma amostra de forma A cristalina do exemplo 163 obtido

pelo procedimento descrito acima foi analisada por XRPD (medido usando Philips X-Pert MPD), DSC e GVS. A forma cristalina foi suspensa em n propilacetato, éter butílico terciário de metila e tolueno, sem nenhuma mudança na forma do cristal.

[00624] A temperatura de fusão de forma A cristalina do exemplo 163 como determinado por DSC forneceu um evento endotérmico duplo, ocorrendo a 155 °C C (1 ° início) e 236 °C C (2° início) (± 2 °C C). Determinação de GVS forneceu 5% de aumento de peso (% peso/peso) a 80% de RH ($\pm 0,2\%$).

[00625] Um padrão de difração de XRPD de forma A cristalina do exemplo 163 é apresentado na figura 5.

Preparação de Forma B Cristalina de Base Livre do Exemplo 163:
Forma B Cristalina de N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida.

[00626] 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetóxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (Exemplo 198e, 17,5 g) em dioxano (50 mL) foi tratada com solução de metilamina a 40% (50 mL) sob nitrogênio. A suspensão resultante foi aquecida no sistema selado a 100 °C durante 4 horas. Após resfriar para a temperatura ambiente, a solução foi evaporada até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida (SiO₂, eluente 10% de metanol em diclorometano e 1% de trietilamina). Evaporação das frações relevantes até a secura e trituração do resíduo em éter dietílico forneceu um sólido que foi filtrado e secado para fornecer o composto do título (12,5g) como um sólido esbranquiçado.

MS: APCI(+ve) 476 (M+H)⁺.

Análise de Forma B Cristalina de Base Livre do Exemplo 163:
Forma B Cristalina de N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-

(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida.

[00627] Uma amostra de forma B cristalina do exemplo 163 obtido pelo procedimento descrito acima foi analisada por XRPD (medido usando PANalytical CubiX PRO), DSC e GVS.

[00628] A temperatura de fusão de forma B cristalina do exemplo 163 como determinado por DSC forneceu um evento endotérmico duplo, ocorrendo a 162 °C C e 225 °C C (± 2 °C C). Determinação de GVS forneceu 4,3% de aumento de peso (% peso/peso) a 80% de RH ($\pm 0,2\%$).

[00629] Um padrão de difração de XRPD de forma B cristalina do exemplo 163 é apresentado na figura 6.

**Preparação de Forma C Cristalina de Base Livre do Exemplo 163:
Forma C Cristalina de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida.**

[00630] 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetóxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (Exemplo 198e, 17,5 g) em dioxano (50 mL) foi tratada com solução de metilamina a 40% (50 ml) sob nitrogênio. A suspensão resultante foi aquecida no sistema selado a 100 °C durante 4 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a solução foi evaporada até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida (SiO₂, eluente 10% de metanol em diclorometano e 1% de trietilamina). Evaporação das frações relevantes até a secura e trituração do resíduo em éter dietílico forneceu um sólido que foi filtrado. O filtrado foi coletado e evaporado. Este resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna Waters X-Terra usando um gradiente 95-5% de amônia a 0,2% aquosa em acetonitrila como eluente). As frações contendo o composto desejado foram evaporadas até a se-

cura. Outra purificação por HPLC preparativa (coluna fenomenex, amônia a 0,2% aquosa em acetonitrila como eluente) e secagem por congelamento das frações relevantes forneceu um sólido. Este material secado por congelamento facilmente dissolveu-se em acetato de etila (30mL) em temperatura ambiente e após agitar durante 1 hora algum sólido precipitou-se. A mistura foi então aquecida a 85 °C C durante 1 hora para realizar dissolução e em seguida resfriada e agitada em temperatura ambiente durante 1 semana. O sólido foi filtrado e secado em vácuo a 40 °C C para produzir o composto do título (2,20 g).

Análise de Forma C Cristalina de Base Livre do Exemplo 163: Forma C Cristalina de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida.

[00631] Uma amostra de forma C cristalina do exemplo 163 obtido pelo procedimento descrito acima foi analisada por XRPD (medido usando PANalytical CubiX PRO), DSC e GVS.

[00632] A temperatura de fusão de forma C cristalina do exemplo 163 como determinado por DSC forneceu um único evento endotérmico, ocorrendo a 168 °C C (± 2 °C C). A determinação de GVS forneceu 0,3% de aumento de peso (% peso/peso) a 80% de RH ($\pm 0,2\%$).

[00633] Um padrão de difração de XRPD de forma C cristalina do exemplo 163 é apresentado na figura 7.

Preparação e Análise de Forma D Cristalina de Base Livre do Exemplo 163: Forma D Cristalina de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida.

[00634] Forma B Cristalina de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida foi suspensa em acetato de etila durante 1 semana. O sólido foi filtrado e secado em vácuo a 40 °C para fornecer o composto do título.

[00635] Uma amostra desta forma D cristalina do exemplo 163 obtido pelo procedimento descrito acima foi analisada por XRPD (medido usando PANalytical CubiX PRO).

[00636] Um padrão de difração de XRPD de forma D cristalina do exemplo 163 é apresentado na figura 8.

Preparação e Análise de Forma A Cristalina de Sal de Sacarídeo do Exemplo 163: Forma A Cristalina de Sal de Sacarídeo de N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida.

[00637] N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida foi dissolvida em metanol, tratada com sacarina (1 equiv), evaporada até a secura e suspensa em acetonitrila (0,5 mL) durante 1 semana. A mistura foi centrifugada e o sólido filtrado para fornecer o composto do título. Uma amostra de forma A cristalina de sal de sacarídeo de exemplo 163 obtido pelo procedimento descrito acima foi analisada por XRPD (medido usando Philips X-Pert MPD) e DSC.

[00638] A temperatura de fusão de forma A cristalina de sal de sacarídeo de exemplo 163 como determinado por DSC forneceu três eventos endotérmicos, ocorrendo a 148 °C C, 167 °C C e 207 °C C (± 2 °C C).

[00639] Um padrão de difração de XRPD de forma A cristalina de sal de sacarídeo de exemplo 163 é apresentado na figura 9.

Preparação e Análise de Forma A Cristalina de Sal de Tosilato de Exemplo 163: Forma A Cristalina de Sal de Tosilato de N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida.

[00640] N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida foi dissolvida em metanol, tratada com ácido p-toluenossulfônico (1 equiv), eva-

porada até a secura e suspensa em acetonitrila (0,5 mL) durante 1 semana. A mistura foi centrifugada e o sólido filtrado para fornecer o composto do título.

[00641] Uma amostra de Forma A cristalina de sal de tosilato de exemplo 163 obtido pelo procedimento descrito acima foi analisada por XRPD (medido usando Philips X-Pert MPD), DSC e GVS.

[00642] A temperatura de fusão de Forma A cristalina de sal de tosilato de exemplo 163 como determinado por DSC forneceu um único evento endotérmico, ocorrendo a 206 °C C (± 2 °C C). Determinação de GVS forneceu 0,1% de aumento de peso (% peso/peso) a 80% de RH ($\pm 0,2\%$).

[00643] Um padrão de difração de XRPD de Forma A cristalina de sal de tosilato de exemplo 163 é apresentado na figura 10.

Preparação e Análise Forma B Cristalina de Sal de Tosilato de Exemplo 163: Forma B Cristalina de Sal de Tosilato de N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida.

[00644] N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida foi dissolvida em metanol, tratada com ácido p-toluenossulfônico (1 equiv), evaporada até a secura e suspensa em THF (0,5 mL) durante 1 semana. A mistura foi centrifugada e os sólidos filtrados para fornecer o composto do título.

[00645] Uma amostra de forma B cristalina de sal de tosilato de exemplo 163 obtido pelo procedimento descrito acima foi analisada por XRPD (medida usando Philips X-Pert MPD) e DSC.

[00646] A temperatura de fusão da forma B cristalina de sal de tosilato de exemplo 163 como determinado por DSC forneceu três eventos endotérmicos, ocorrendo a 88 °C C, 166 °C C e 177 °C C (± 2 °C C)

[00647] Um padrão de difração de XRPD de forma B cristalina de sal

de tosilato de exemplo 163 é apresentado na figura 11.

Preparação e Análise de Forma Cristalina A de sal de cloridrato de exemplo 163: Forma Cristalina A de sal de cloridrato de N-ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida.

[00648] N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida foi dissolvida em metanol, tratada com HCl a 4N em dioxano (excesso), evaporada até a secura e suspensa em THF (0,5 mL) durante 1 semana. A mistura foi centrifugada e os sólidos filtrados para fornecer o composto do título.

[00649] Uma amostra de polimorfo A de sal de HCl de exemplo cristalino 163 obtido pelo procedimento descrito acima foi analisada por XRPD (medido usando Philips X-Pert MPD) e DSC.

[00650] A temperatura de fusão de polimorfo A de sal de HCl de exemplo 163 como determinado por DSC forneceu três eventos endotérmicos, ocorrendo a 43 °C C, 90 °C C e 177 °C C (± 2 °C C)

[00651] Um padrão de difração de XRPD de polimorfo A de sal de HCl de exemplo 163 é apresentado na figura 12.

Análise farmacológica

[00652] A capacidade dos compostos de fórmula (I) para inibir a p38 cinase pode ser determinada usando o seguinte ensaio biológico:

Ensaio de Enzima P38 Alfa

[00653] Os ensaios de enzima foram realizados em polipropileno placas de 96 poços. As seguintes soluções foram adicionadas a cada poço; 10 μ L de diluições de composto em tampão de ensaio (20 mM de HEPES pH 7,4, contendo 20 mM de acetato de magnésio, 0,005% (peso/volume) de Tween-20, 10 mM de DTT) contendo 1% (v/v) DMSO ou tampão de ensaio contendo 1% (v/v) DMSO sozinho, 70 μ L de tampão de ensaio contendo 36 nM de substrato (biotinilado-ATF2) e 10 μ L

de uma diluição apropriada de rotulado por 6His p38 α recombinante ativo humano. Dependendo da batelada de p38, uma diluição apropriada foi tipicamente uma solução a 5 nM para fornecer uma concentração de enzima final de 0,5 nM. Neste estágio, poços de controle de base também receberam 50 μ L de tampão de extinção AlphaScreen (10 mM de HEPES pH 7,4 contendo 100 mM de EDTA, 0,2% (peso/volume) albumina de soro bovino). A placa foi coberta, pré-incubada durante 4 horas a 37°C e a reação da enzima iniciada pela adição de 10 μ L 1 mM de ATP. Após incubação durante mais 45 minutos a 37°C, a reação foi interrompida pela adição de 50 μ L de reagente de extinção e 50 μ L da mistura reacional extinta transferida para uma placa de 96 poços opaca. Reagente de detecção, 25 μ L de 10 mM de HEPES pH 7,4 contendo 100 mM de EDTA, 0,2% (peso/volume) albumina de soro bovino, 0,3 nM de anticorpo antifosfoATF2 e 25 μ g/mL de acceptor de proteína A AlphaScreen e contas doadoras, foram adicionados a todos os poços em uma sala escura, a placa selada e deixada no escuro durante entre 5 e 24 horas antes das leituras AlphaScreen serem feitas usando uma leitora Perkin Elmer EnVision. Os compostos dos exemplos mostram maior do que ou igual a 50% de inibição de p38 α e/ou p38 β em concentrações menores do que 10 μ M.

[00654] A seguinte tabela mostra as figuras de pIC₅₀ para os compostos da presente invenção.

Exemplo número	pIC ₅₀ [*]	Exemplo número	pIC ₅₀ [*]	Exemplo número	pIC ₅₀ [*]	Exemplo número	pIC ₅₀ [*]
1	7,4	83	7,7	165	9,3	247	9,8
2	6,4	84	8,6	166	7,6	248	10
3	6,1	85	6,4	167	9,7	249	9,9
4	6,1	86	8,1	168	9,9	250	9,7
5	5,9	87	7,7	169	9,9	251	10,1
6	6,5	88	6,4	170	8,9	252	10,1
7	6,2	89	7,6	171	8,8	253	10,2

Exemplo número	pIC₅₀ *	Exemplo número	pIC₅₀ *	Exemplo número	pIC₅₀ *	Exemplo número	pIC₅₀ *
8	6,4	90	6,4	172	9,6	254	10,2
9	6,3	91	7,9	173	9	255	10,2
10	7,3	92	7,6	174	8,9	256	10,5
11	7,6	93	6,9	175	9	257	10,3
12	7	94	7,5	176	8,7	258	10,4
13	7,2	95	7,7	177	9	259	10
14	6	96	8,5	178	8,8	260	10,3
15	7,8	97	8,7	179	8,9	261	10,5
16	6,7	98	7,8	180	9,6	262	10,2
17	6,6	99	7,1	181	9,2	263	10,3
18	8,2	100	7,3	182	9	264	10,1
19	6,6	101	7,4	183	9	265	9,7
20	6,1	102	6,3	184	8,7	266	9,4
21	6,7	103	6,1	185	9,1	267	9,5
22	7	104	7,2	186	9	268	10
23	6,9	105	6,2	187	9,8	269	9,9
24	6,3	106	6,2	188	9,2	270	9,9
25	5,5	107	6,1	189	9,2	271	9,9
26	7,8	108	6,3	190	9	272	8,5
27	6,4	109	7,2	191	9,6	273	9
28	6,2	110	6,7	192	9,2	274	8,7
29	7	111	7,1	193	9,3	275	8,6
30	6,9	112	9,4	194	9,1	276	8,8
31	7	113	9,8	195	8,8	277	8,5
32	6,8	114	6,6	196	8,9	278	9,9
33	7,5	115	6,9	197	9	279	10,1
34	6,4	116	6,4	198	9,6	280	10,1
35	6,6	117	6,8	199	9,1	281	10,4
36	6,8	118	7,3	200	9,2	282	10,3
37	6,1	119	6,6	201	9,1	283	9,7
38	8,9	120	6,4	202	9,2	284	9,5
39	7,5	121	6	203	8,9	285	9,6
40	6,7	122	5,6	204	9,8	286	9,3

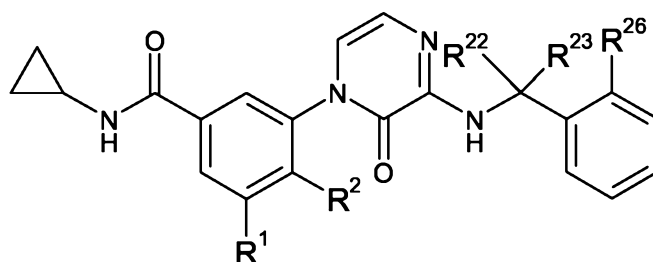
Exemplo número	pIC₅₀ *	Exemplo número	pIC₅₀ *	Exemplo número	pIC₅₀ *	Exemplo número	pIC₅₀ *
41	7	123	7	205	9	287	9,3
42	6,4	124	6,9	206	9,3	288	8,4
43	7,1	125	6,2	207	8,9	289	8,9
44	7,6	126	8,1	208	9,1	290	8,5
45	6,5	127	7,3	209	8,9	291	8,5
46	8	128	8,2	210	9,5	292	8,4
47	7,2	129	7,7	211	9,6	293	9,5
48	7,5	130	8,2	212	9,6	294	10
49	6,9	131	7,6	213	9,9	295	9,5
50	7	132	7,5	214	9,1	296	9,1
51	7,5	133	6,8	215	9,6	297	9,4
52	6,3	134	8,9	216	9,4	298	10,2
53	7,4	135	9,5	217	9,6	299	10
54	6,5	136	8,6	218	9,1	300	10,3
55	6,5	137	8,1	219	9,3	301	10,1
56	6,4	138	8,9	220	8,3	302	10
57	7,1	139	8,7	221	6,7	303	10,1
58	7	140	8,6	222	9	304	10,2
59	7,2	141	8,8	223	8,1	305	9,9
60	7,3	142	8,8	224	8,4	306	10,1
61	6,3	143	8,8	225	8,2	307	10,3
62	7	144	7,9	226	6,6	308	10,4
63	6,3	145	8,2	227	8,5	309	10,2
64	6,8	146	8,9	228	6,8	310	10
65	7	147	9	229	8,6	311	10,1
66	6,5	148	8,1	230	10	312	9,8
67	6,6	149	8,9	231	9,9	313	9,9
68	7,6	150	7,9	232	9,1	314	10,4
69	6,2	151	9,1	233	9,9	315	10
70	6,8	152	8,9	234	10,3	316	10,4
71	6,8	153	9,2	235	9,7	317	10,1
72	7,2	154	9	236	10	318	8,2
73	7,1	155	9,1	237	9,9	319	8,1

Exemplo número	pIC₅₀ *	Exemplo número	pIC₅₀ *	Exemplo número	pIC₅₀ *	Exemplo número	pIC₅₀ *
74	6,7	156	8,9	238	9,7	320	9,5
75	7,1	157	9	239	9,6	321	9,7
76	6,8	158	9	240	8,8	322	9,8
77	7,5	159	9,6	241	9,5	323	9,5
78	7,8	160	9,8	242	9,7	324	8,1
79	7,7	161	9,2	243	9,4	325	8,9
80	7,9	162	9,4	244	9,2	326	7,6
81	6,3	163	9,6	245	9,5	327	8
82	7,5	164	9,6	246	9,8	328	9
329	9,6	330	9,4	331	9,6	332	9,7
333	9,5	334	9,3				

* O desvio padrão do ensaio de inibição de enzima p38 é entre 0,2 e 0,3 unidade log. Os valores pIC₅₀ na tabela acima são médias de determinações replicadas que estavam dentro de 2 x SD (95% de confiança) uma da outra.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (IA), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo



(IA)

caracterizado pelo fato de que:

R¹ e R² são independentemente selecionados de H, (C₁-C₄)alquila e F;

R²² e R²³ são cada independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila;

ou R²² e R²³ juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ambos ligados formam um (C₃-C₄)cicloalquila;

R²⁶ é (C₁-C₆)alcóxi que pode ser opcionalmente substituído com NR³⁴R³⁵; e

R³⁴ e R³⁵ são independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila em que a referida (C₁-C₆)alquila pode ser opcionalmente substituída por OH.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado de :

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi-etil)amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-hidroxipropil]amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-hidroxipropil]amino]etóxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]- benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-(2-hidroxi-etil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metilbenzamida

3-[3-({1-[2-(2-Aminoetóxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

3-[3-({1-[2-(2-Aminoetóxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

e

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-{[1-(2-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]etóxi}fenil)ciclopropil]amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-(2-hidroxi-etil)amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metilbenzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de ser *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida como base livre.

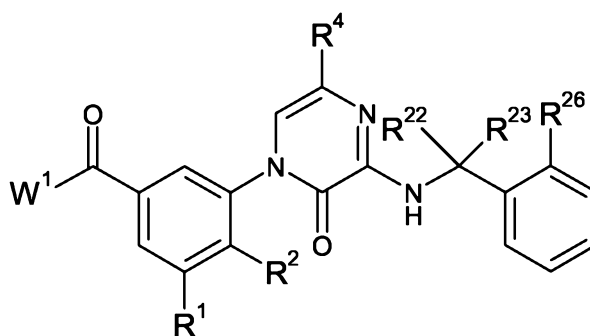
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etóxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida como base livre.

7. Uso de um composto de fórmula (IA) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

8. Uso de um composto de fórmula (IA) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de asma.

9. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende o composto de fórmula (IA) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

10. Composto de fórmula (VA) ou um sal do mesmo



(VA)

caracterizado pelo fato de que:

W^1 é OH ou (C_1-C_4) alcóxi;

R^1 e R^2 são conforme definidos na reivindicação 1;

R^4 é H ou Br;

R^{22} e R^{23} cada independentemente representa metila, ou R^{22} e R^{23} juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ambos ligados formam um anel ciclopropila; e

R^{26} é selecionado de OH, OCH_2Ph ou OCH_2CH_2Cl .

FIG. 1

XRPD para a forma A cristalina de base livre do exemplo 167

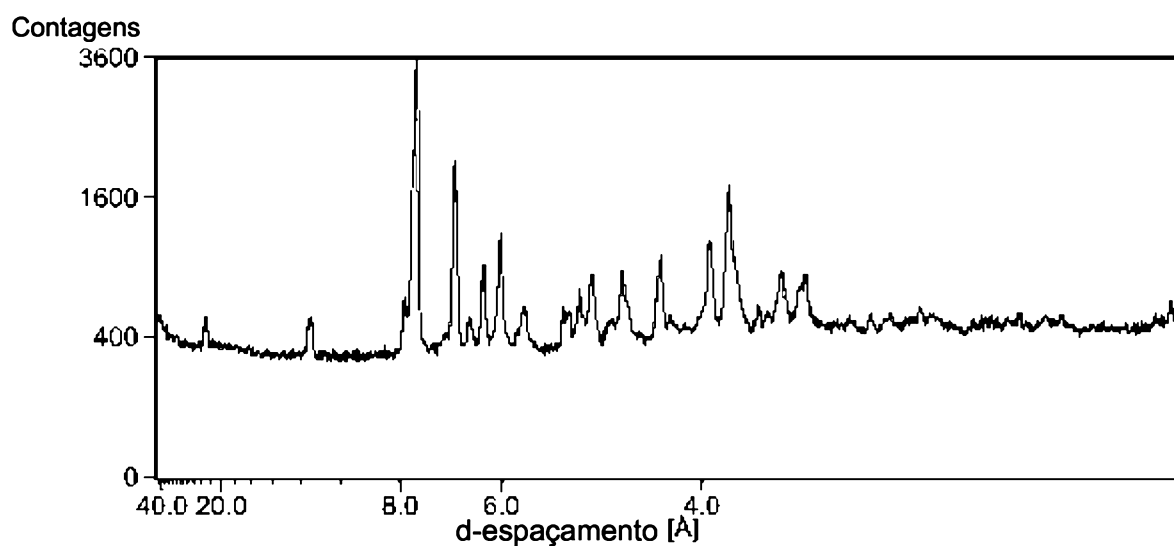


FIG. 2

XRPD para a Forma B Cristalina de Base Livre do Exemplo 167

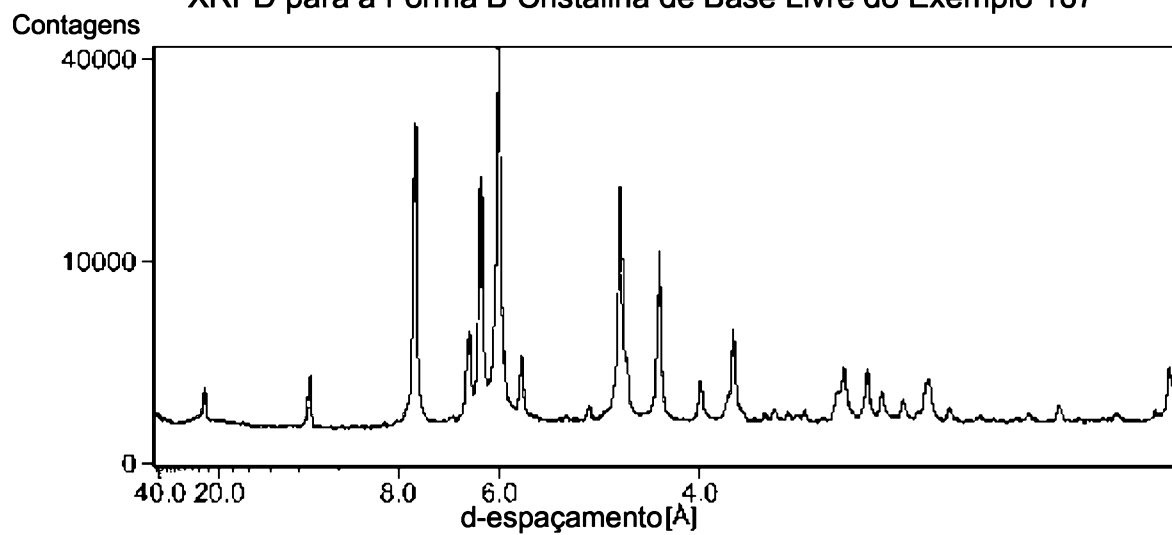
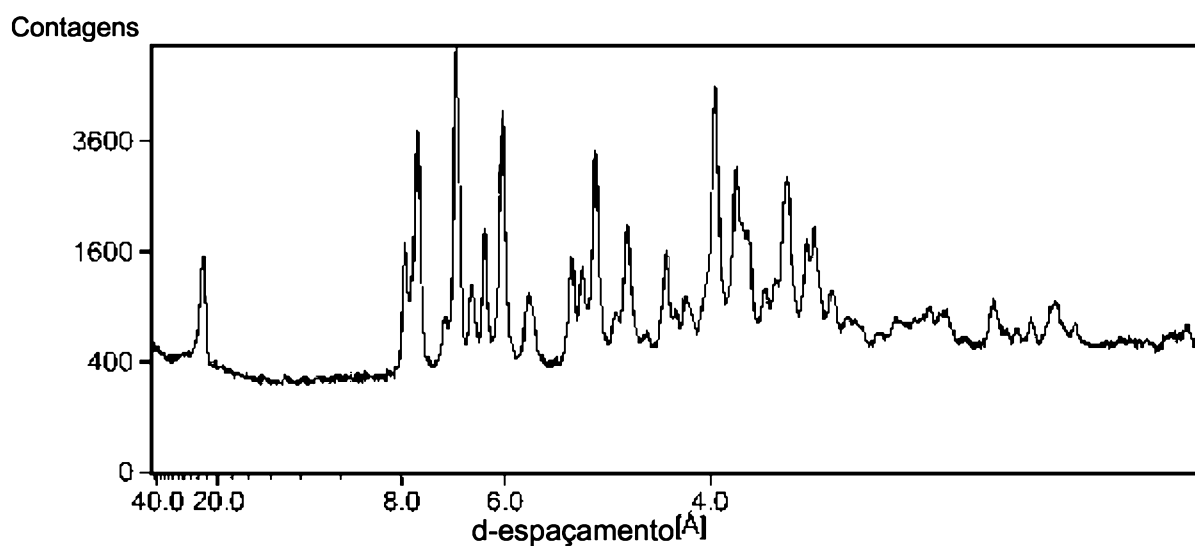


FIG. 3

XRPD para a Forma A Cristalina de Base Livre do Exemplo 259

**FIG. 4**

XRPD para a Forma A Cristalina de Base Livre do Exemplo 260

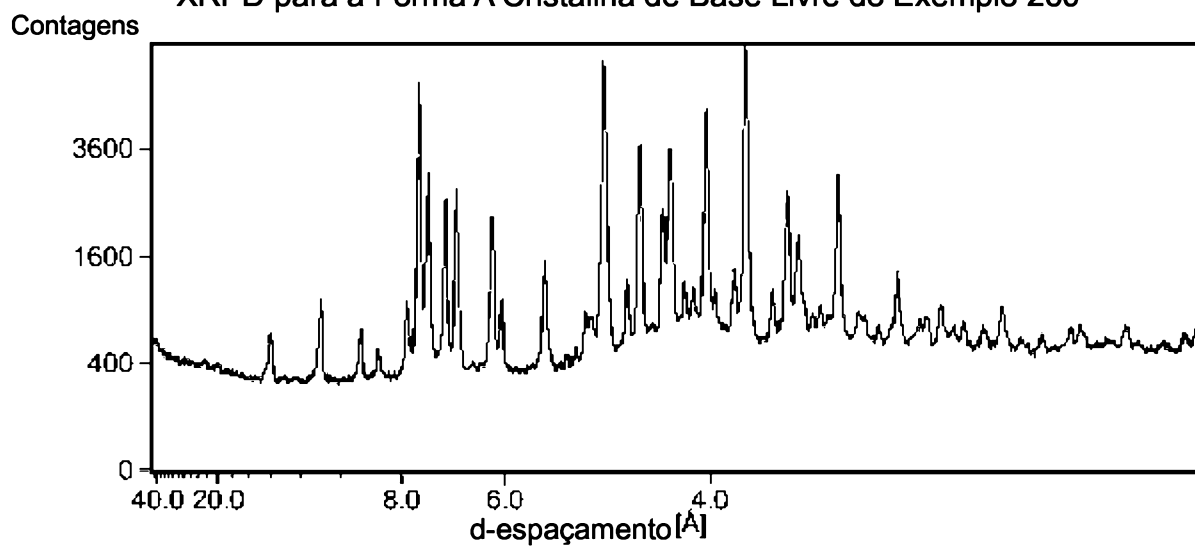
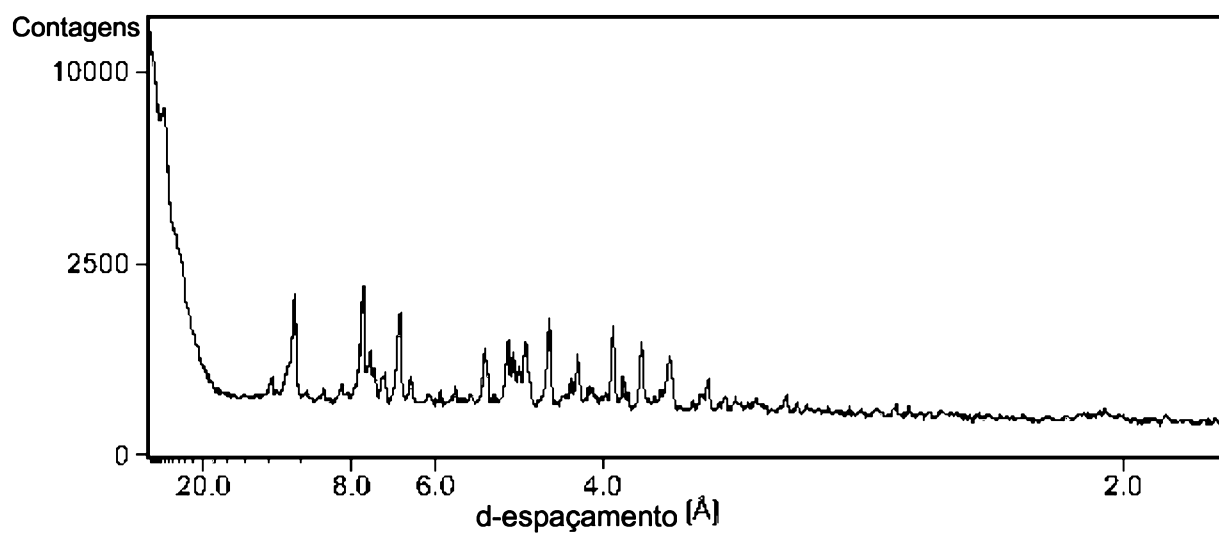


FIG. 5

XRPD para a Forma A Cristalina de Base Livre do Exemplo 163

**FIG. 6**

XRPD para a Forma B Cristalina de Base Livre do Exemplo 163

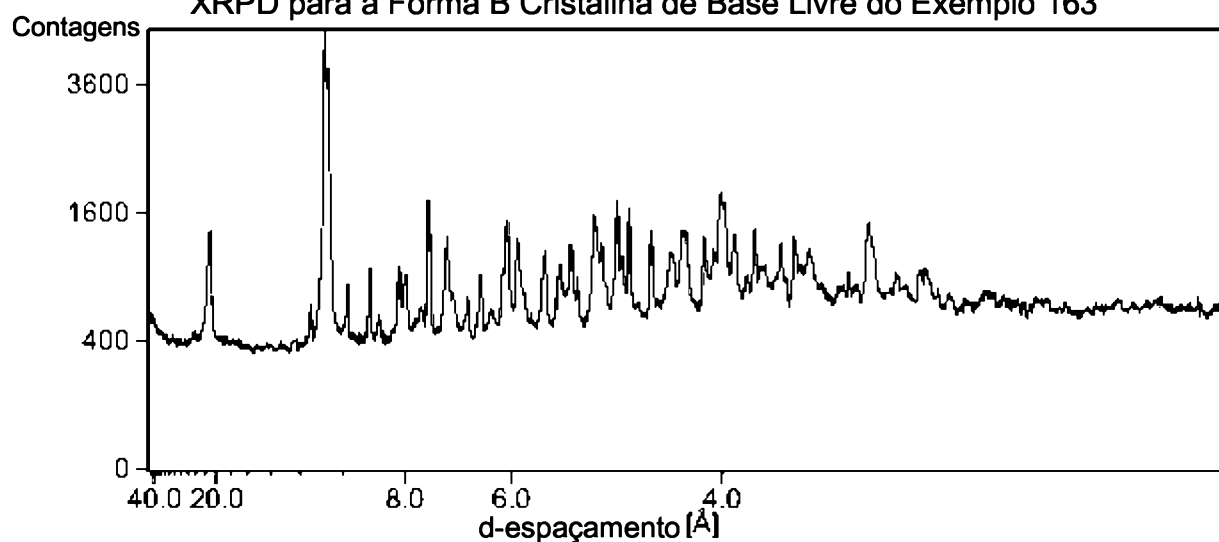
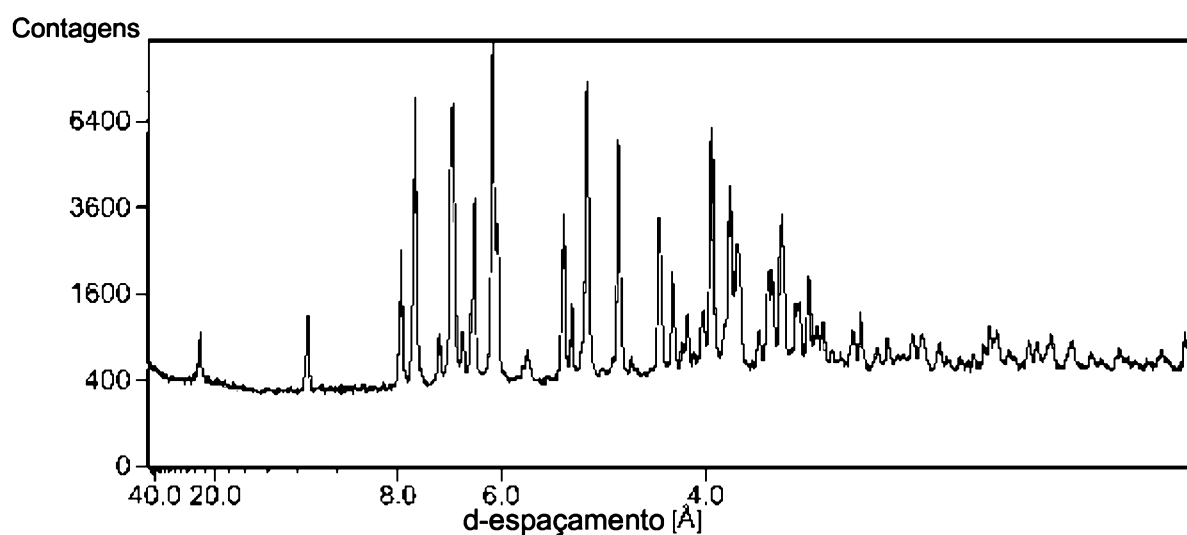


FIG. 7

XRPD para a forma C cristalina de base livre do exemplo 163

**FIG. 8**

XRPD para a Forma D Cristalina de Base Livre do Exemplo 163

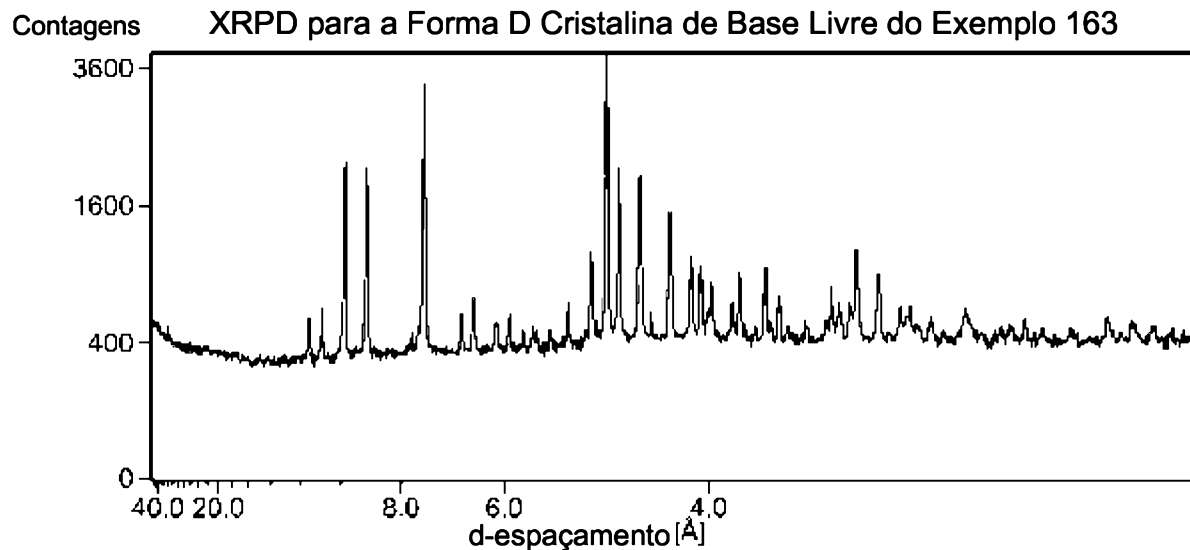


FIG. 9

XRPD para a Forma A Cristalina de Sal de Sacarídeo do Exemplo 163

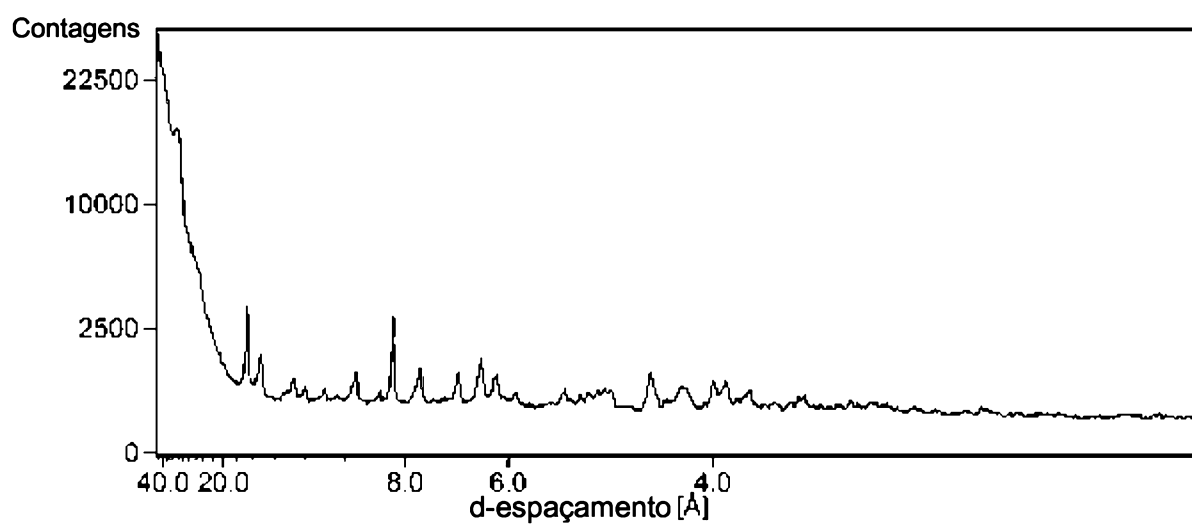


FIG. 10

XRPD para a Forma A Cristalina de Sal de Tosilato do Exemplo 163

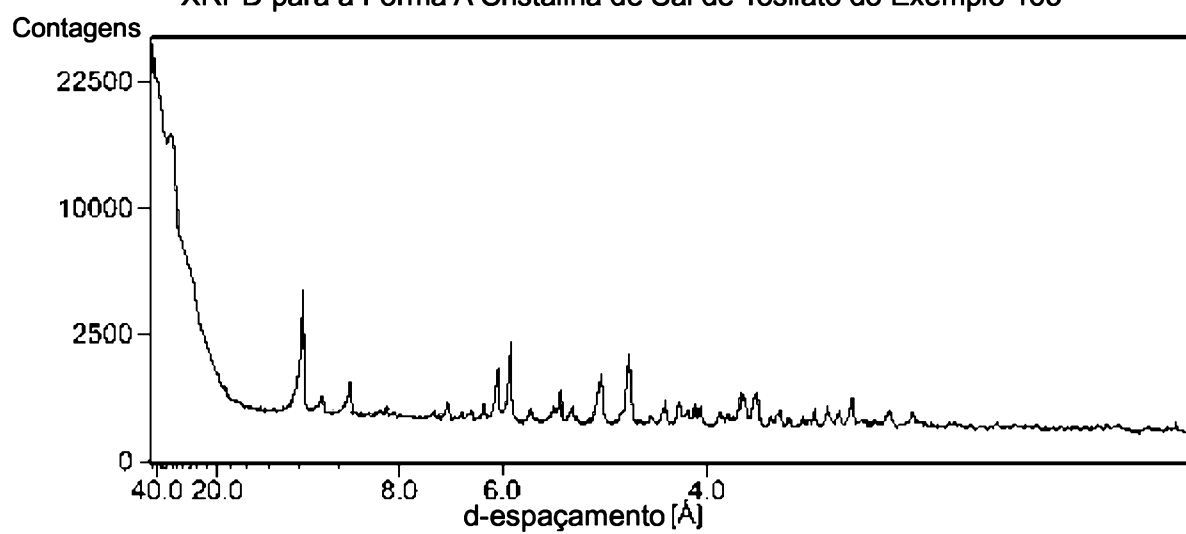


FIG. 11

XRPD para a Forma B Cristalina de Sal de Tosilato do Exemplo 163

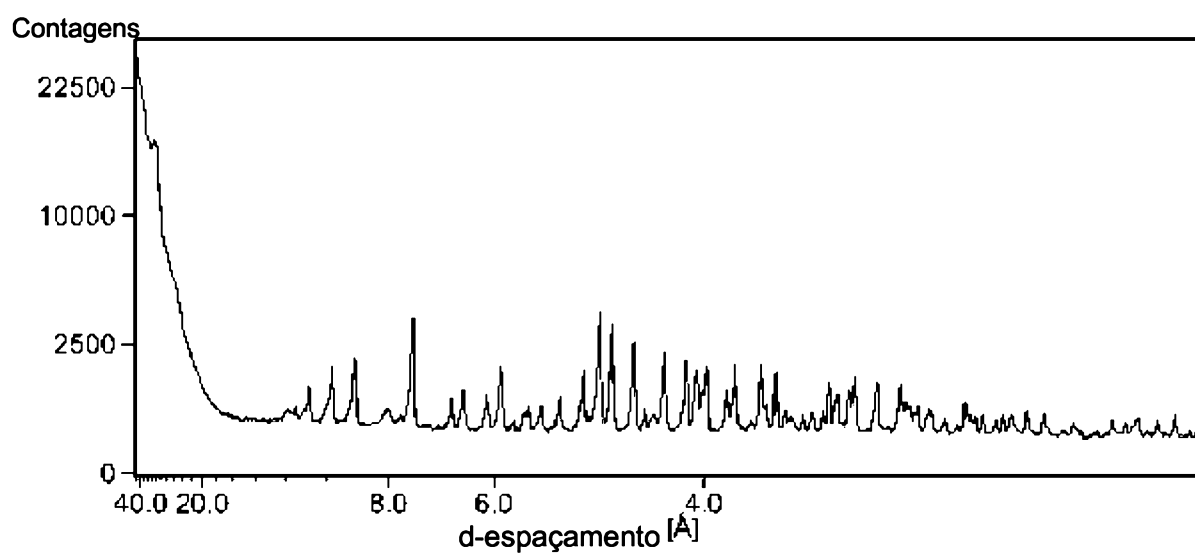


FIG. 12

XRPD para a Forma A Cristalina de Sal de Cloridrato do Exemplo 163

