

Síntesi i aplicacions de 2(1H)-pirazinones *Synthesis and applications of 2(1H)-pyrazinones*

Gerard Riesco-Llach,¹ John A. Joule,² Marta Planas¹ i Lidia Feliu¹

¹ Universitat de Girona (UdG). Departament de Química. Laboratori d'Innovació en Processos i Productes de Síntesi Orgànica (LIPPSO)

² Universitat de Manchester. The School of Chemistry

Resum: Les 2(1H)-pirazinones són presents en una gran varietat de productes naturals. A més, la seva preparació constitueix una etapa clau en la síntesi d'un gran nombre de compostos bioactius. En aquest article es revisen dos dels mètodes principals de síntesi de 2(1H)-pirazinones a partir de precursors acíclics: la condensació d'un α -aminoàcid amida amb un compost 1,2-dicarbonílic i la reacció entre un halur d'oxalil i un α -aminonitril. Aquest darrer mètode condueix a la formació de 3,5-dihalo-2(1H)-pirazinones que serveixen de base per a l'obtenció de pirazinones altament funcionalitzades.

Paraules clau: Diazines, heterocicles, pirazinones, productes naturals.

Abstract: 2(1H)-pyrazinones are present in a wide variety of natural products. In addition, their preparation constitutes a key step in the synthesis of numerous bioactive compounds. This article reviews two of the main methods for the synthesis of 2(1H)-pyrazinones from acyclic precursors: the condensation of an α -amino acid amide with a 1,2-dicarbonyl compound and the reaction between an oxalyl halide and an α -aminonitrile. This last method leads to the formation of 3,5-dihalo-2(1H)-pyrazinones which serve as a basis for obtaining highly functionalized pyrazinones.

Keywords: Diazines, heterocycles, pyrazinones, natural products.

Introducció

L'anell de 2(1H)-pirazinona és present en una àmplia varietat de productes naturals que tenen propietats biològiques interessants (figura 1). Alguns d'aquests productes naturals són l'àcid desoxiaspergillíic i el flavacol, aïllats d'*Aspergillus flavus* [1, 2]; la fevalina, la tirvalina, la leuvalina i la fileucina, aïllades d'espècies de *Streptomyces* o *Staphylococcus* [3-5], o l'arglecina, l'argvalina i la maremicina F, aïllades de *Streptomyces* [6-8]. Un altre exemple és la sorazinona B, que s'ha aïllat recentment d'espècies de mixobacteris [9]. L'esquelet de 2(1H)-pirazinona també es troba en les *ma'edamines* A i B, alcaloides de bromotirosina aïllats d'una esponja d'Okinawa, *Suberea* sp. [10]; en les dragmacidines D, E i F [11-13], presents en diverses espècies d'esponges com *Dragmacidon*, *Halicortex*, *Spongosorites* i *Hexadella*, i en el metabòlit peptídic *JBIR-56*, aïllat d'un *Streptomyces* marí [14].

A banda de la importància estructural que té, l'anell de 2(1H)-pirazinona també és útil en química mèdica per al disseny i la preparació de compostos farmacològicament actius

(figura 2). N'és un exemple el favipiravir, fàrmac aprovat per al tractament d'infeccions víriques d'influença A i B, i d'influença aviària [15, 16]. A més, recentment, el favipiravir s'ha estudiat per al tractament del virus de l'Ebola i de la COVID-19. Un altre compost bioactiu que conté un anell de pirazinona és **BMS-764459**, que s'ha descrit com un antagonista potent del receptor del factor alliberador de corticotropina-1 (CRF₁R) [17]. Un nivell elevat d'aquest receptor s'associa amb la depressió i amb trastorns relacionats amb l'ansietat. Un altre exemple és el fungicida **1**, patentat per DuPont, que actua com a disruptor de la polimerització de la tubulina, alterant la proliferació cel·lular en infeccions fúngiques causades per fitopatògens. Aquest compost també és actiu envers cèl·lules de rhabdomyosarcoma humà [18, 19].

A més, existeixen derivats de pirazinona sintètics que actuen com a inhibidors d'enzims i que presenten un paper clau en diverses malalties (figura 2). Per exemple, Heeres *et al.* van desenvolupar una família de pirazinones amb capacitat d'inhibir la transcriptasa inversa, un enzim essencial en la replicació del virus de la immunodeficiència humana (VIH) [20]. El compost més efectiu d'aquesta família va ser el **2**. Així mateix, Burgey *et al.* van identificar pirazinones, com la **3** o la **4**, amb activitat inhibidora de la trombina, un enzim que intervé en el procés de la coagulació sanguínia [21]. Més recentment, Raubo *et al.* van sintetitzar el compost **5**, un inhibidor de la cinasa MAP p38 α , que pot ser administrat per inhalació [22]. Aquest enzim té un paper important en la regulació de la

Correspondència: Lidia Feliu
Universitat de Girona. Departament de Química. Laboratori d'Innovació en Processos i Productes de Síntesi Orgànica (LIPPSO)
C. de Maria Aurèlia Capmany, 69. 17003 Girona
Tel.: +34 972 418 959
A/e: lidia.feliu@udg.edu

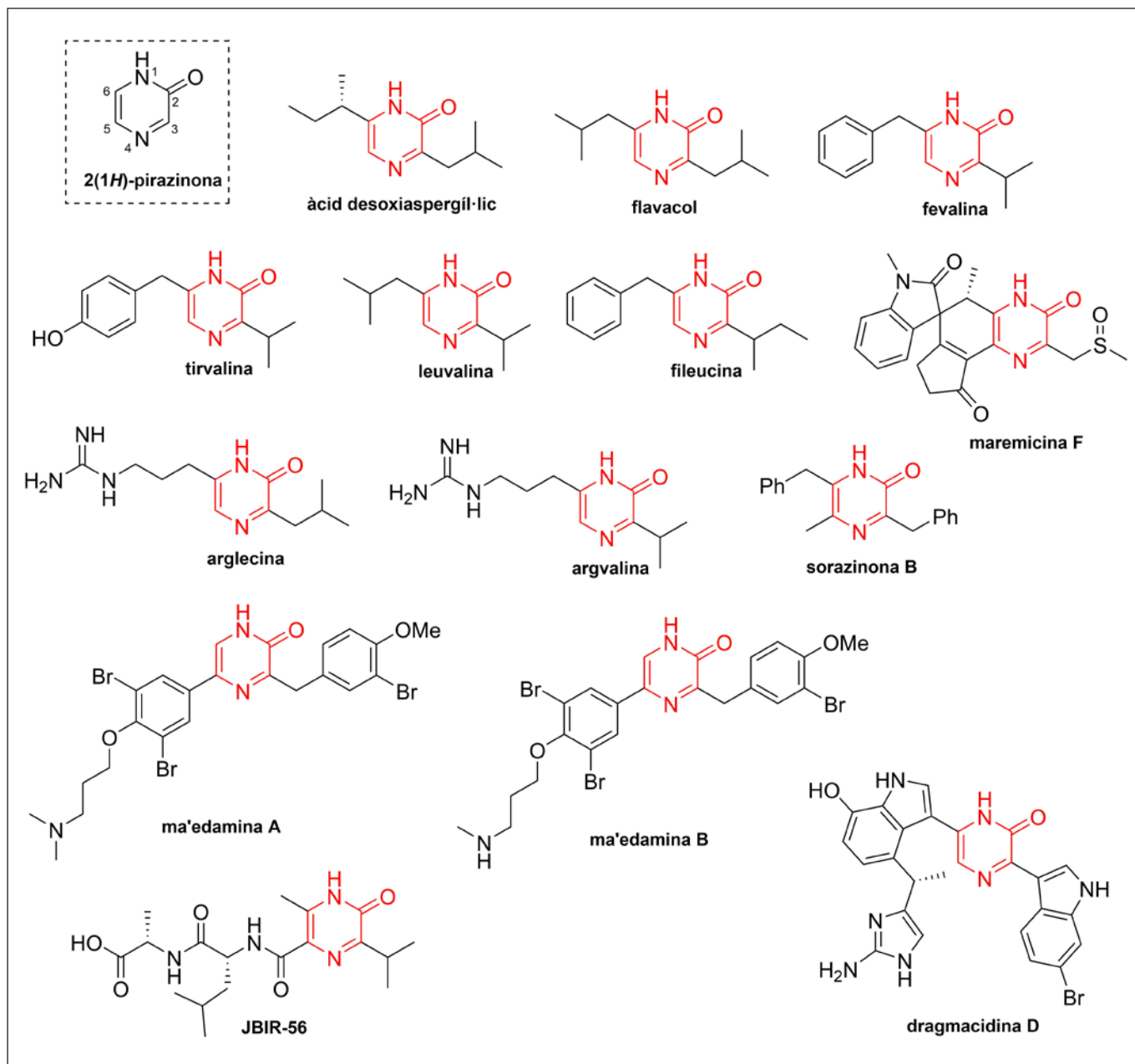


FIGURA 1. Productes naturals que contenen un anell de 2(1H)-pirazinona. Elaboració pròpia.

senyalització proinflamatòria, aspecte rellevant en patologies com l'artritis reumatoide, la malaltia de Crohn o la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).

Pel que fa a la síntesi de pirazinones, fins a l'any 1940 només s'havia descrit en un nombre limitat d'articles [23-26]. A partir de llavors, es va estudiar més àmpliament la preparació d'aquest tipus d'anell degut a la seva presència en productes naturals d'interès biològic. Des d'aleshores, molts autors han

centrat la seva recerca a millorar els primers mètodes. De fet, s'han dissenyat estratègies noves i eficients que han permès obtenir una àmplia varietat de pirazinones [27].

En aquest article de revisió es descriuen dues de les estratègies més utilitzades per a la preparació de 2(1H)-pirazinones. La primera consisteix en la condensació d' α -aminoàcids amida amb compostos 1,2-dicarbonílics. El segon mètode es basa en la reacció d'halurs d'oxalil amb α -aminonitrils.

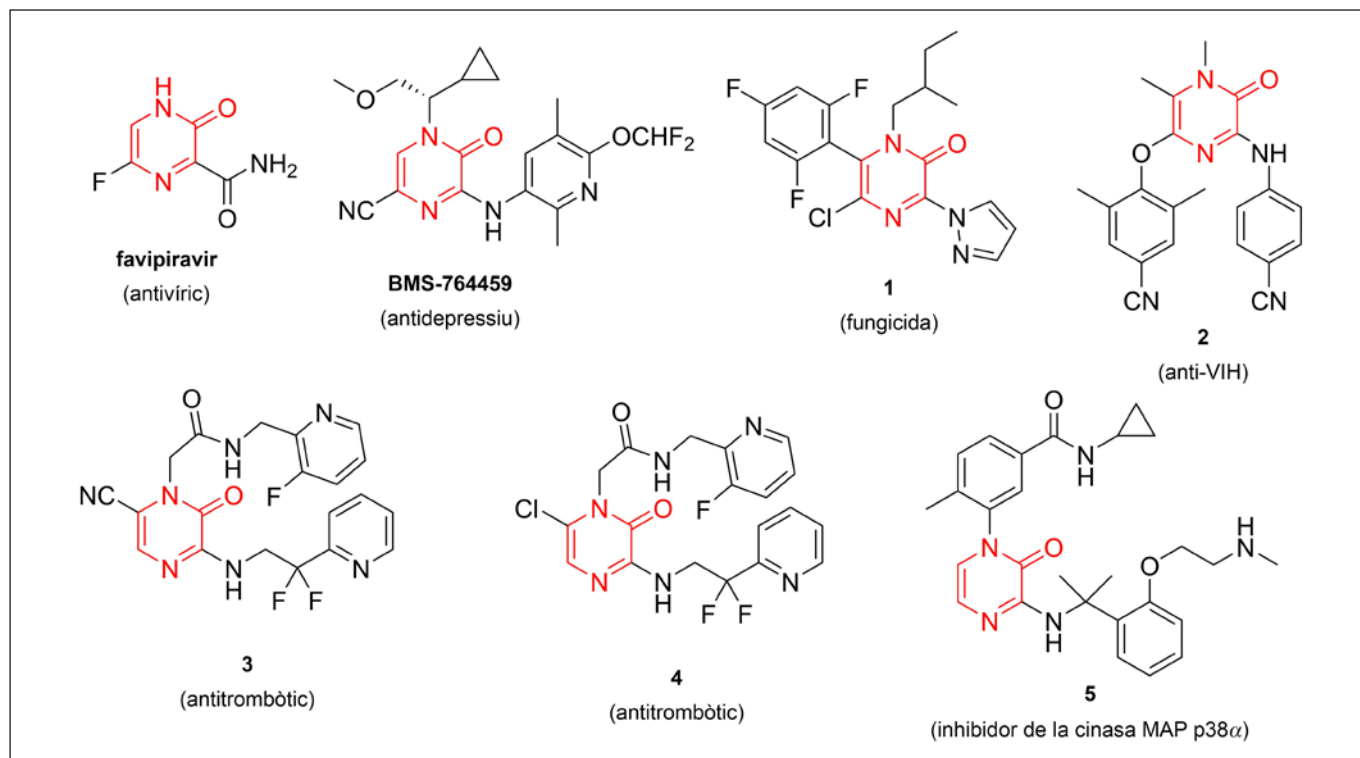


FIGURA 2. 2(1H)-pirazinones sintètiques amb activitat farmacològica. Elaboració pròpia.

Síntesi de 2(1H)-pirazinones a partir d' α -aminoàcids amida i de compostos 1,2-dicarbonílics

Una de les estratègies més emprades per a la preparació de 2(1H)-pirazinones consisteix en la condensació *one-pot* d'un α -aminoàcid amida amb un compost 1,2-dicarbonílic. En aquesta estratègia es formen els enllaços entre el N-1 i el C-6, i entre el N-4 i el C-5 d'aquest anell nitrogenat (figura 3). D'ençà que R. G. Jones va descriure aquesta reacció per primera vegada [28], s'han realitzat diferents estudis per optimitzar les condicions de reacció i determinar-ne la regioselectivitat. Aquests estudis han permès la preparació de compostos amb aplicacions interessants.

Pel que fa a les condicions de reacció, inicialment, Jones va utilitzar α -aminoàcids amida en presència d'hidroxid sòdic o potàssic, o piperidina (figura 3a) [28]. L'inconvenient principal d'aquest mètode és la preparació dels α -aminoàcids amida, especialment els que tenen un pes molecular baix. Posteriorment, Karmas i Spoerri van demostrar que la condensació també té lloc si es parteix dels α -aminoàcids amida en forma

d'hidrohalur, que són més fàcils de sintetitzar [29]. Més tard, Konakahara i Takagi van descriure que l'eficàcia de la reacció depèn de la temperatura i de la velocitat d'addició de la base. Van concloure que els millors resultats per a l'obtenció de 2(1H)-pirazinones s'assoleixen quan la reacció es duu a terme al voltant de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ i addicionant una solució de NaOH a una velocitat entre 8,0 i 8,6 mmol min^{-1} (figura 3b) [30].

Aquesta reacció s'ha realitzat emprant com a productes de partida una gran varietat d'1,2-dicetones i 1,2-cetoaldehids (gloxal, metilgloxal, diacetil, fenilgloxal, benzil), així com d' α -aminoàcids amida (aminomalonaamida, glicinaamida,

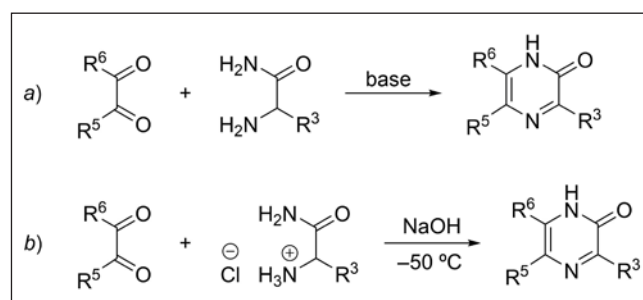


FIGURA 3. Síntesi de 2(1H)-pirazinones a partir d' α -aminoàcids amida (a) i compostos 1,2-dicarbonílics (b). Elaboració pròpia.

alaninamida, metioninamida, tirosinamida, α -aminofenilacetamida, leucinamida, α -aminobutiramida, norvalinamida i valinamida). A més, s'ha descrit que si s'utilitzen àcids α -amino-hidroxiàtics en comptes d' α -aminoàcids amida, s'obtenen 1-hidroxí-2(1*H*)-pirazinones **6**, les quals es poden transformar en les corresponents pirazinones per reducció amb hidrazina (figura 4) [31].

En el cas que el compost 1,2-dicarbonílic presenti dos substituents diferents, la condensació amb l' α -aminoàcid amida pot donar lloc a dos regioisòmers. Concretament, la reacció de metilglioal amb diferents α -aminoàcids amida proporciona la corresponent 5-metil-2(1*H*)-pirazinona com a isòmer únic o majoritari (figura 5) [28, 29, 32]. Posteriorment es va demostrar mitjançant cristal·lografia de raigs X que la reacció de metilglioal i alaninamida proporciona 3,5-dimetil-2(1*H*)-pirazinona [33]. En canvi, s'ha observat que la presència de bisulfít sòdic en aquestes reaccions afavoreix la formació de l'isòmer 6-metil-2(1*H*)-pirazinona [34].

Aquest mètode també s'ha aplicat a la preparació de 2(1*H*)-pirazinones a partir d' α -aminoàcids amida que formen part d'una seqüència peptídica (figura 6). En particular, la reacció de glioal amb dipèptids, tripèptids i tetrapèptids va proporcionar 2(1*H*)-pirazinones amb una cadena peptídica unida al N-1 [35, 36]. En aquest cas, la pirazinona s'obté per formació d'un enllaç entre els dos grups carbonil del glioal i el grup amino N-terminal del pèptid i el nitrogen de l'amida del residu de la posició 2 del pèptid.

Aquesta estratègia de preparació de 2(1*H*)-pirazinones s'ha utilitzat per a la preparació d'un ampli ventall de compostos. Així, s'han sintetitzat anàlegs de 2-isobutil-3-metoxipirazina, compost d'olor forta que es troba present en el pebrot i que té propietats aromatitzants. En primer lloc, es va preparar una sèrie de pirazinones a partir de glioal i aminoàcids amida (figura 7) [37, 38]. Posteriorment, aquestes pirazinones es van transformar en les corresponents alquilmtoxipirazines **7** per reacció amb diazometà.

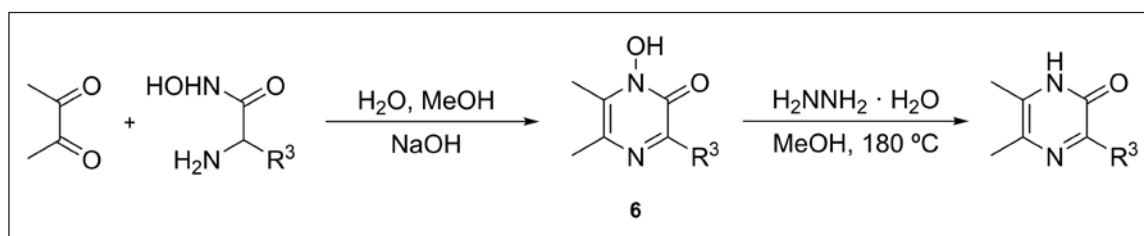


FIGURA 4. Síntesi de 2(1*H*)-pirazinones a partir d'àcids α -aminohidroxiàtics. Elaboració pròpia.

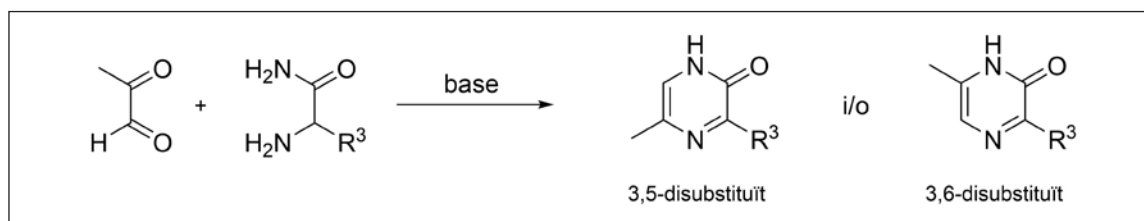


FIGURA 5. Regioselectivitat de la reacció d' α -aminoàcids amida amb compostos 1,2-dicarbonílics asimètrics. Elaboració pròpia.

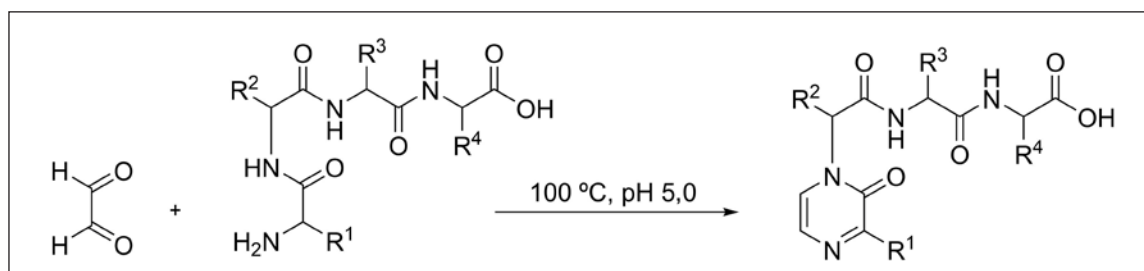


FIGURA 6. Reacció de glioal amb seqüències peptídiques. Elaboració pròpia.

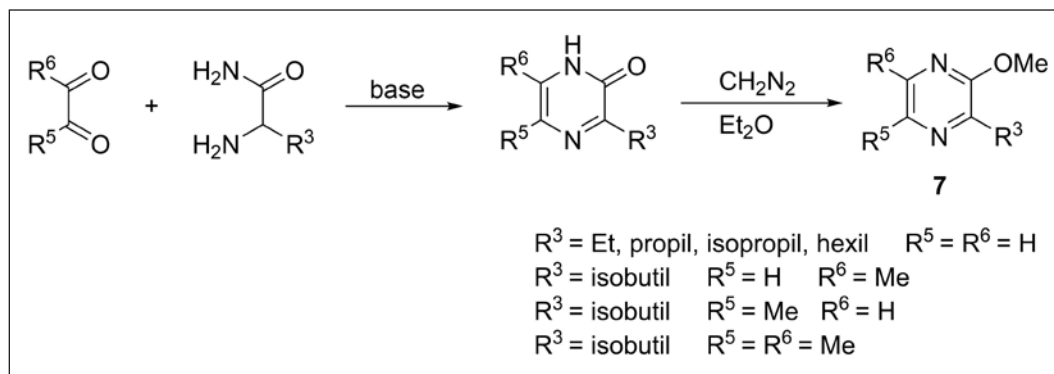


FIGURA 7. Síntesi d'alquilmtoxipirazines 7. Elaboració pròpia.

Aquest mètode també ha permès la síntesi de compostos potencialment útils en medicina. D'una banda, Lindsley *et al.* van preparar una col·lecció de derivats de 2(1*H*)-pirazinona com a potencials inhibidors al·lostèrics de la cinasa Akt (figura 8) [39]. Es va estudiar l'activitat inhibidora d'Akt dels dos regioisòmers **8a** i **8b** resultants de la reacció del compost dicarbònic **9** i vint-i-quatre α -aminoàcids amida. D'entre aquesta col·lecció de pirazinones, es van identificar inhibidors selectius d'isoenzims de l'Akt humà (Akt1, Akt2 o tots dos).

D'altra banda, algunes 2(1*H*)-pirazinones, preparades seguint el mètode anterior, s'han utilitzat per a la síntesi de

nucleòsids. Benjihad *et al.* van descriure els nucleòsids de piperazin-2-ona **10** resultants de la reducció de les corresponents 2(1*H*)-pirazinones unides a una ribofuranosa (figura 9a) [40]. La síntesi d'aquestes pirazinones es va aconseguir mitjançant el tractament de glicoxal amb glicinamida, alaninamida o 2-aminododecanamida. Els nucleòsids de piperazin-2-ona substituïts amb un grup decil a la posició 3 (isòmers *R* i *S*) van mostrar una activitat moderada contra el virus *visna*, relacionat amb el VIH. En un altre estudi, centrat en la cerca de nous anàlegs de nucleòsids antivírics, es va preparar 3-oxo-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida (**11**) a partir de glicoxal i 2-aminopropandiamida i, a continuació,

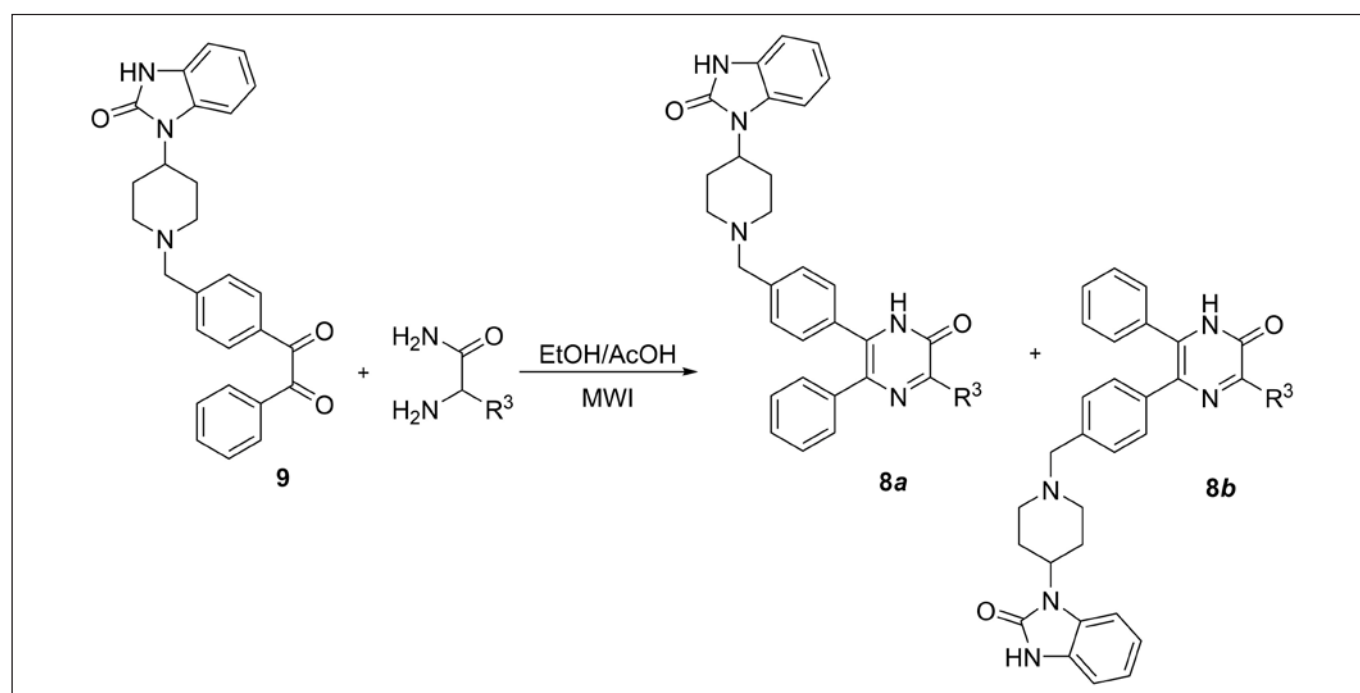


FIGURA 8. Síntesi de 2(1*H*)-pirazinones inhibidores d'Akt. Elaboració pròpia.

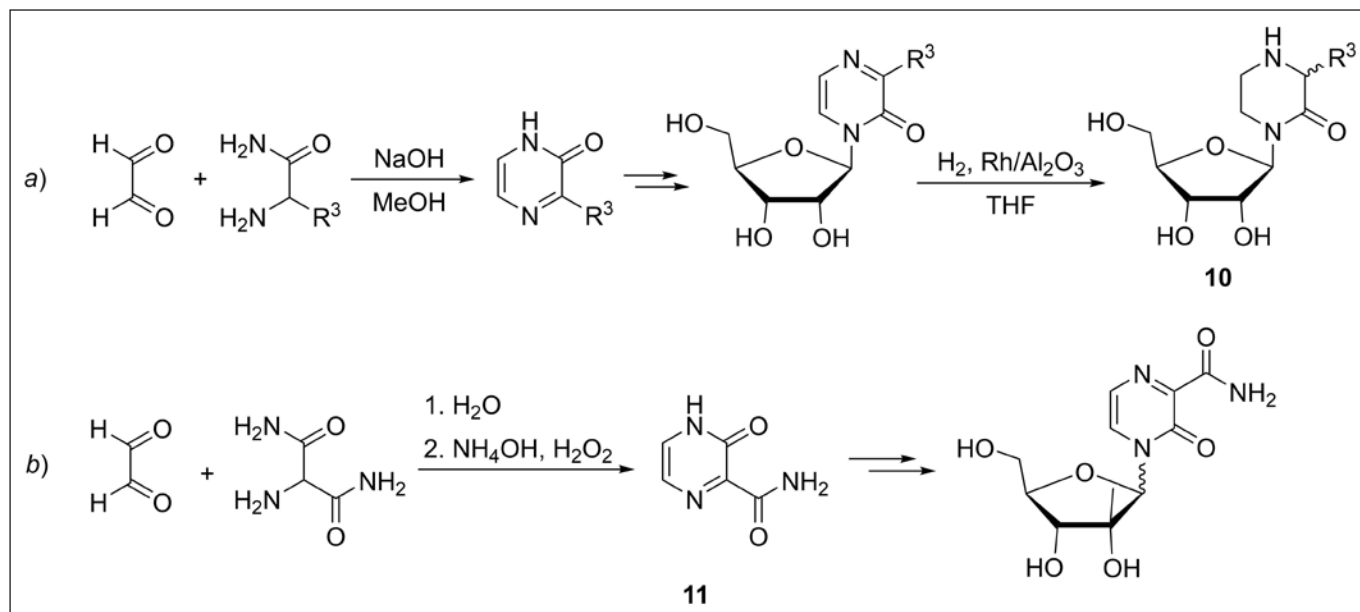


FIGURA 9. Síntesi de nucleòsids que contenen un anell de 2(1*H*)-pirazinona. Elaboració pròpia.

es va procedir a la glicosilació d'11 amb un derivat de ribofuranosa (figura 9b) [41].

En un altre treball, Weber *et al.* es van centrar en la síntesi prebiòtica de nucleòsids. En primer lloc, es va explorar la preparació de 2(1*H*)-pirazinones a partir de sucres (gliceraldehid o eritrosa) per reacció amb un aminoàcid amida (glicnamida, alaninamida o leucinamida) [42]. Uns anys més tard, es va assajar l'aplicació d'aquesta estratègia emprant com a productes de partida aldopentoses, com ara ribosa, arabinosa, xilosa i lixosa [43]. Malgrat que els resultats van ser prometedors, les pirazinones esperades no es van obtenir en prou quantitat per estudiar-ne la utilitat en la síntesi d'àcids nucleics de pirazina. En conseqüència, aquestes pirazinones es van preparar mitjançant el mètode descrit per Jones (figura 10). Concretament, la *D*-ribosa es va tractar amb alaninamida i es van obtenir els dos possibles regioisòmers 12a i 12b.

Síntesi de 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinones a partir d'halurs d'oxalil i α -aminonitrils

El mètode més general per a la preparació de 3,5-dicloro- i 3,5-dibromo-2(1*H*)-pirazinones va ser descrit l'any 1983 per Vekemans *et al.* [44]. Aquest mètode consisteix en el tractament d'un α -aminonitril amb un excés de l'halur d'oxalil corresponent en toluè o *o*-diclorobenzè a 70-100 °C durant 4-6 h o a temperatura ambient durant uns quants dies (figura 11). En aquesta reacció es formen els enllaços entre el N-1 i el C-2, i entre el N-4 i el C-3 de l'anell de 2(1*H*)-pirazinona. L' α -aminonitril s'obté, generalment, a partir d'una amina primària, un aldehyd i una font de cianur a través d'una reacció de tipus Strecker. Quan l'amina primària és poc nucleòfila, l' α -aminonitril es pot preparar emprant un protocol de dues etapes que inclou la síntesi d'una imina seguida del tracta-

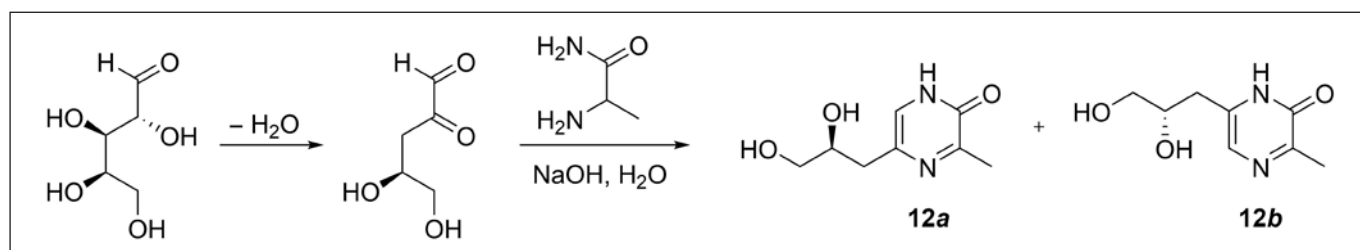


FIGURA 10. Síntesi de les 2(1*H*)-pirazinones 12a i 12b a partir d'alaninamida i *D*-ribosa. Elaboració pròpia.

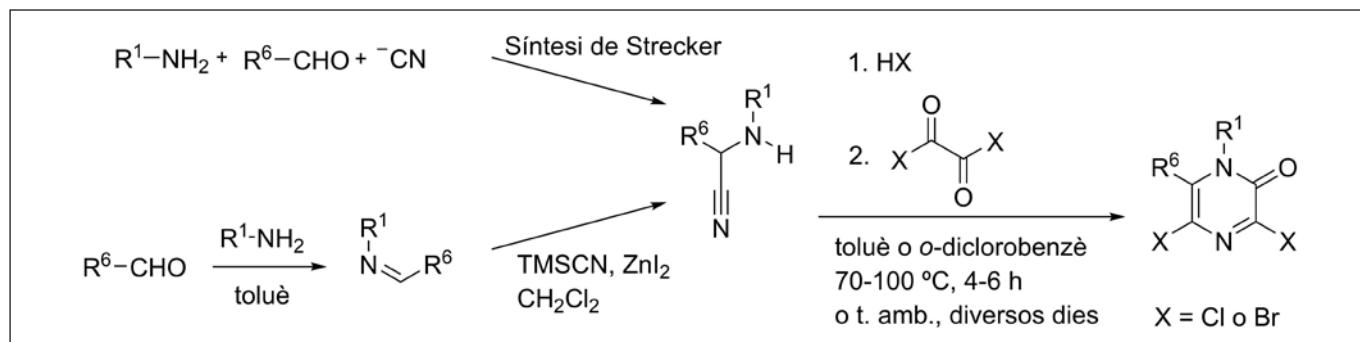


FIGURA 11. Síntesi de 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinones a partir d'halurs d'oxalil i α -aminonitrils. Elaboració pròpia.

ment amb cianur de trimetilsilil (TMSCN) [19]. Cal tenir en compte que per a la formació de l'anell de pirazinona s'ha d'emprar l'hidrohalur de l' α -aminonitril a fi d'evitar la formació d'oxamides simètriques. Només s'utilitza l' α -aminonitril lliure quan és poc nucleòfil (per exemple, $\text{R}^1 = \text{Ph}$).

Aquest mètode s'ha utilitzat per obtenir 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinones amb una varietat de substituents a les posicions 1 i 6. Tot i això, aquesta reacció no dona bons resultats quan R^1 és un grup acil i quan R^6 és un grup electroattractiu. A més, quan R^1 i R^6 són grups voluminosos, els rendiments són baixos [45]. L'addició d'una quantitat catalítica de dimetilformamida (DMF) pot accelerar la reacció [19, 45].

Kaval *et al.* van adaptar aquest mètode a la síntesi en fase sòlida de 3,5-dicloro-2(1*H*)-pirazinones amb l'objectiu d'aprofitar els avantatges de la química combinatòria i poder obtenir

quimioteques d'estructures amb interès biològic (figura 12) [46]. Aquest protocol consisteix a tractar una resina Wang amb un aldehyd i TMSCN per generar un α -aminonitril unit al suport sòlid, el qual es tracta amb HCl i, a continuació, amb un excés de clorur d'oxalil en toluè. D'aquesta manera s'obtenen 3,5-dicloro-2(1*H*)-pirazinones unides al suport sòlid amb diferents substituents a la posició 6.

Aquest mètode de preparació de 3,5-dicloro-2(1*H*)-pirazinones també es va realitzar sota irradiació de microones, condicions que van suposar una disminució significativa dels temps de reacció [47-49]. En particular, es va desenvolupar un procediment *one-pot* que consisteix en: 1) una reacció de Strecker assistida per irradiació de microones que proporciona l' α -aminonitril i 2) l'addició de HCl gas, seguida de tractament amb clorur d'oxalil sota irradiació de microones, en què s'obté la 3,5-dicloro-2(1*H*)-pirazinona (figura 13).

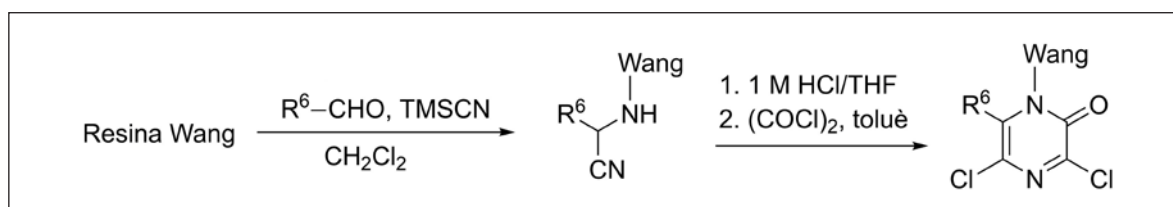


FIGURA 12. Síntesi en fase sòlida de 3,5-dicloro-2(1*H*)-pirazinones. Elaboració pròpia.

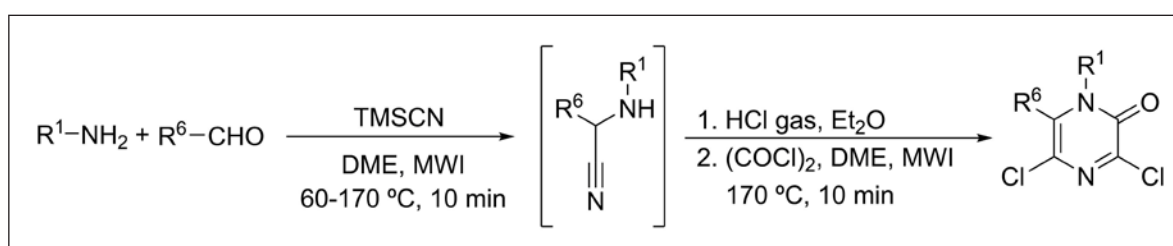


FIGURA 13. Síntesi de 3,5-dicloro-2(1*H*)-pirazinones amb irradiació de microones. Elaboració pròpia.

Els investigadors de Bristol-Myers Squibb van optimitzar la síntesi de 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinones per a la seva obtenció a escala multigram. En aquest cas, la reacció té lloc a temperatures de reacció inferiors a les descrites per Vekemans *et al.* i s'utilitzen dissolvents amb un punt d'ebullició més baix [50, 51]. En aquest procediment, l' α -aminonitril es prepara per reacció de substitució nucleòfila de cloroacetnitril amb una amina primària en presència de KI i K_2CO_3 en CH_3CN . A continuació, s'acidifica l' α -aminonitril i es tracta amb clorur o bromur d'oxalil en toluè i s'obté la 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinona (figura 14).

Les 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinones són compostos que s'han emprat en la síntesi d'una diversitat de compostos amb propietats biològiques interessants. La posició C-3, que és un clorur d'imidoïl, es pot derivatitzar selectivament amb una varietat de nucleòfils a través de reaccions d'addició/eliminació. A més, en aquesta posició també s'hi han incorporat grups aril, heteroaril, alquil, alquenil o alquinil mitjançant reaccions catalitzades per metalls, tant en solució com en fase sòlida. En canvi, la funcionalització de la posició halovinílica C-5 és més difícil. Ara bé, una vegada derivatitzada la posició C-3, es poden introduir substituents en el C-5 a través d'una reacció d'acoblament creuat catalitzada per metalls. Així mateix, les dues posicions es poden deshalogenar per reacció amb format de sodi catalitzada per pal·ladi. També s'ha demostrat que el sistema azadiè de la pirazinona pot donar reaccions de cicloaddició intra- i intermoleculars amb olefines i acetilens. La reactivitat de les 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinones, tant en solució com en fase sòlida, s'ha recopilat en diversos articles de revisió [52-55]. En aquesta publicació, es recullen els avenços que s'han fet en aquest àmbit a partir del 2010.

En un estudi de Bristol-Myers Squibb, a partir de 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinones, es va desenvolupar una família de 3-*N*-(hetero)arilamino-2(1*H*)-pirazinones amb estructura general 13 com a antagonistes del receptor del factor alliberador de

corticotropina-1 (CRF₁R) que poden ser útils per al tractament de desordres psiquiàtrics (figura 15) [17, 50, 51, 56-58]. Les 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinones es van sintetitzar seguint el procediment descrit a la figura 14 i, a continuació, es van tractar amb la corresponent (hetero)arilamina en medi bàsic o en presència d'un catalitzador de pal·ladi (figura 15a) [17]. Els substituents del C-5 es van introduir a partir de la 5-bromo-2(1*H*)-pirazinona 14 a través de reaccions d'acoblament creuat catalitzades per pal·ladi (figura 15b). També es va obtenir l'anàleg deshalogenat per hidrogenació de 14 en presència de Pd/C [17]. D'aquesta família de compostos destaquen **BMS-665053** i **BMS-764459**, que són antagonistes selectius del CRF₁R ($IC_{50} \leq 1,0$ nM), amb bones propietats farmacocinètiques en rates (figura 16). A més, **BMS-764459** mostra un bon perfil metabòlic [56, 57]. Amb base a aquesta activitat, es van preparar anàlegs fluorats i se'n va explorar el potencial com a radiolligands en tomografia per emissió de positrons (TEP) [59, 60].

El grup de Sandström va desenvolupar una família d'inhibidors aquirals de la proteasa NS3 del virus de l'hepatitis C amb l'estructura general 15 representada a la figura 17 [48, 49]. Van seleccionar l'anell de 2(1*H*)-pirazinona perquè manté el patró d'enllaços per pont d'hidrogen de l'esquelet peptídic i perquè pot actuar com a inductor d'estructures β . El punt de partida del disseny d'aquest compost va ser el tripèptid 16. La síntesi de l'anell de pirazinona es va realitzar seguint el procediment descrit per Gising *et al.* amb irradiació de microones (figura 13) [47]. La 3,5-dicloro-2(1*H*)-pirazinona resultant, que incorpora els substituents corresponents a les posicions 1 i 6, es va derivatitzar selectivament a la posició 3 amb carbamat de *tert*-butil o *tert*-butilurea mitjançant una *N*-arilació de Buchwald catalitzada per pal·ladi emprant $Pd(OAc)_2$, Xantphos i Cs_2CO_3 en 1,2-dimetoxietà (DME) amb irradiació de microones. Alternativament, aquesta posició es va derivatitzar amb un grup amino a través d'una substitució nucleòfila aromàtica amb l'amina corresponent en presència

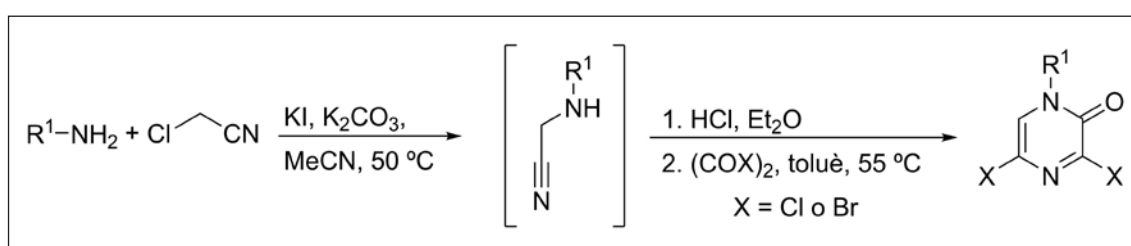


FIGURA 14. Síntesi de 3,5-halo-2(1*H*)-pirazinones a partir d'una amina primària i cloroacetnitril. Elaboració pròpia.

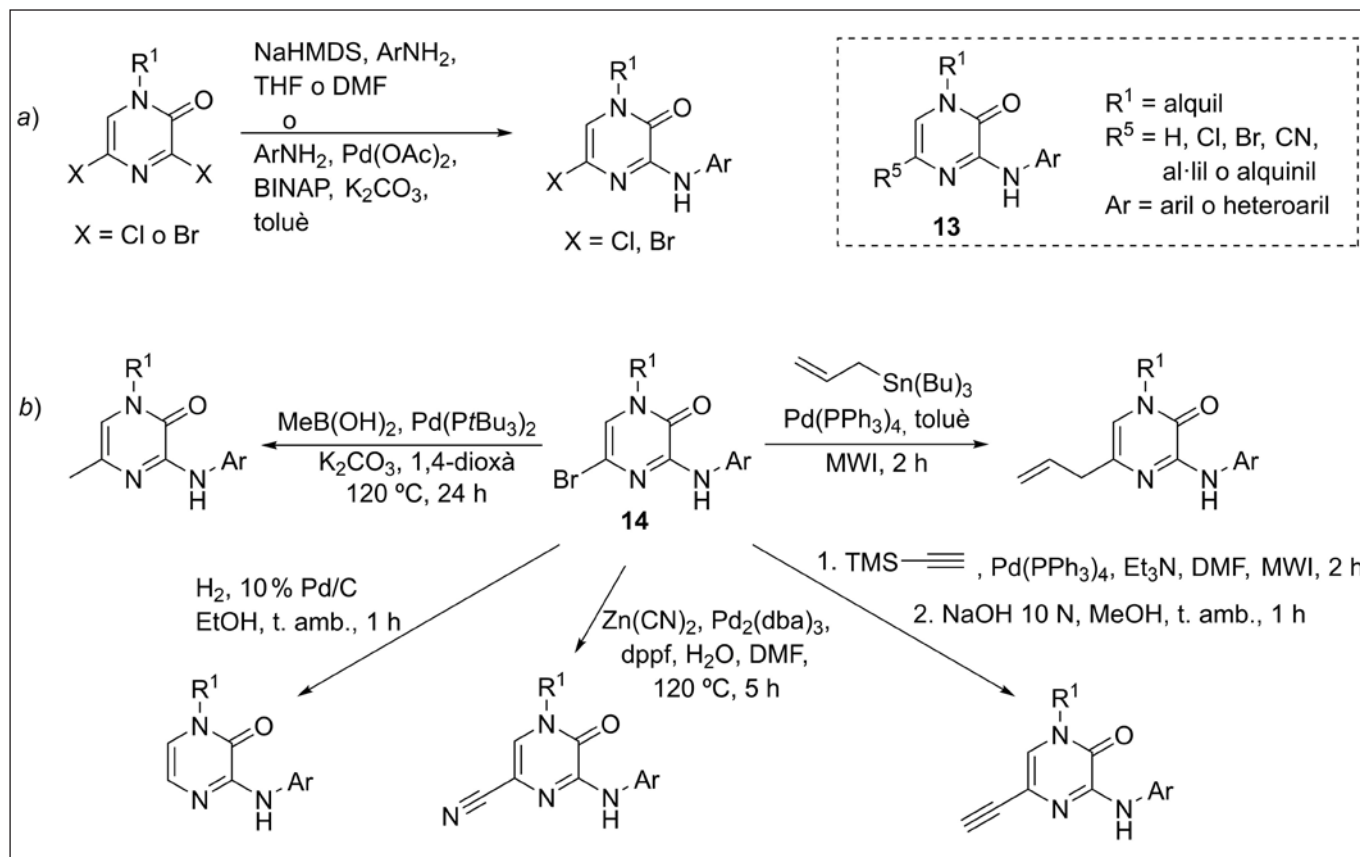


FIGURA 15. Síntesi de 2(1H)-pirazinones com a antagonistes del CRF₁R. Elaboració pròpia.

de *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) en CH₃CN [48, 49]. Aquest estudi va permetre identificar els compostos **15a** i **15b** [48]. Una optimització posterior del compost **15b** va proporcionar **15c** i **15d** com dos dels millors inhibidors de la proteasa NS3 que contenen un anell de 2(1H)-pirazinona [49]. Aquest estudi també va mostrar la importància per a l'activitat de la presència de substituents d'una certa longitud a la posició C-6.

En un altre estudi, Harker *et al.* van sintetitzar 3,5-dicloro-2(1H)-pirazinones en escala multigram seguint el procediment descrit pels investigadors de Bristol-Myers Squibb (figura 14). Aquestes 3,5-dicloro-2(1H)-pirazinones es van sotmetre a una cicloadició [4 + 2] amb un alquinilboronat a 180 °C en absència de dissolvent durant <2 h (figura 18) [61]. La reacció va proporcionar els derivats de l'àcid borònic de 2-piridona esperats com una mescla de regioisòmers 2:1. Aquests isòmers es van poder separar per cromatografia a contracorrent d'alta resolució (HPCC) i, posteriorment, es van derivatitzar i es va obtenir una col·lecció de 2-piridones funcionalitzades.

El 2006, DuPont va patentar el fungicida **1**, modulator de tubulina, que conté un anell de pirazinona (figura 19) [18]. En aquest cas, la corresponent 3,5-dicloro-2(1H)-pirazinona de partida es va sintetitzar seguint el procediment descrit a la figura 11. El substituent de la posició 3 es va introduir per tractament de la 3,5-dicloro-2(1H)-pirazinona amb una varietat

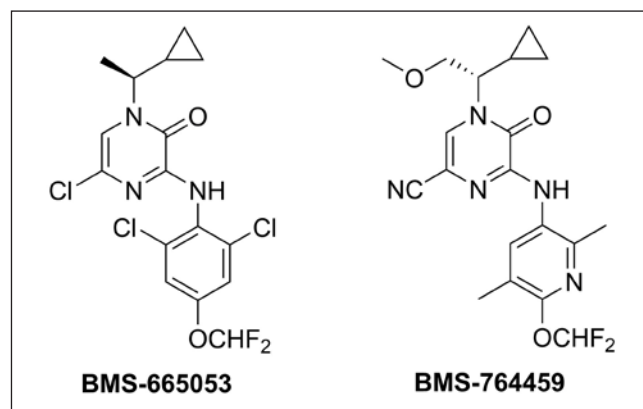


FIGURA 16. Estructura de dos antagonistes del CRF₁R. Elaboració pròpia.

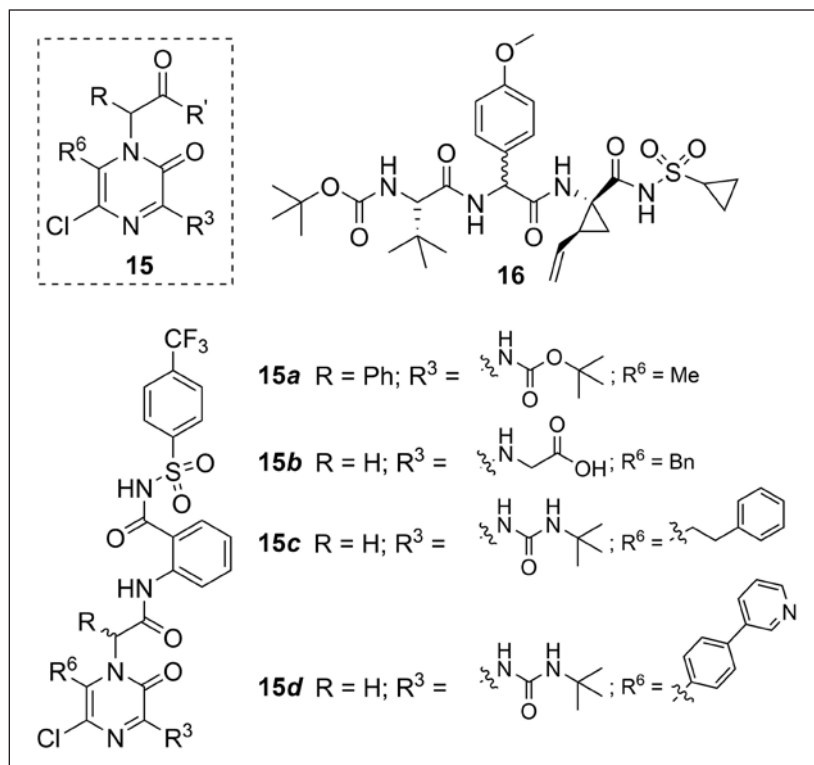


FIGURA 17. Inhibidors de la proteasa NS3 del virus de l'hepatitis C que contenen un anell de 2(1*H*)-pirazinona. Elaboració pròpia.

de nucleòfils o a través d'una reacció d'acoblament creuat catalitzada per metalls. D'aquesta manera, es van obtenir pirazinones substituïdes amb un heterocicle en aquesta posició [19]. També es va fer la introducció de grups amida tractant la 3,5-dicloro-2(1*H*)-pirazinona amb *N*-cianometilbenzotriazoles en presència d'una base, seguida d'oxidació amb àcid peracètic. Aquests investigadors van dur a terme una anàlisi de relació estructura-reactivitat a partir de 2(1*H*)-pirazinones incorporant una varietat de substituents a les posicions N-1, C-3, C-5 i C-6 de l'anell [19]. Els millors derivats, com ara 18 i 19, en general contenen un grup alquil ramificat al N-1, un anell de pirazole unit pel N a la posició 3, un grup clor a la

posició 5 i un grup fenil 2,4,6-trisubstituït a la posició 6 (figura 19). Aquests compostos van mostrar activitat fungicida envers fongs fitopatògens econòmicament importants i també una activitat similar a la del placlitaxel envers cèl·lules de rhabdomyosarcoma.

Yang *et al.* van sintetitzar una col·lecció de 2(1*H*)-pirazinones 1,3,5-trisubstituïdes 19 i van estudiar-ne l'activitat com a inhibidors de PB2 (figura 20) [62], una subunitat de la polimerasa del virus de la grip que constitueix una diana important per al disseny de nous fàrmacs contra aquesta malaltia. Com a base per al disseny d'aquestes noves pirazino-

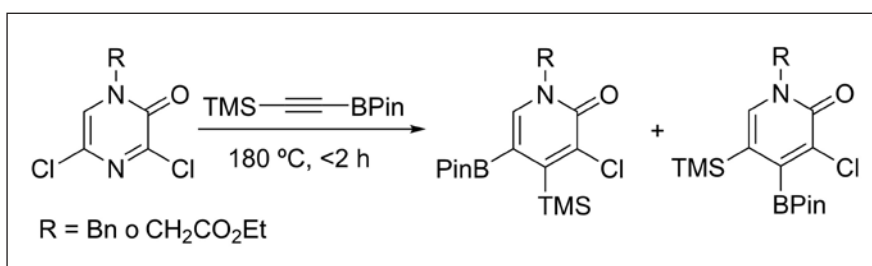


Figura 18. Síntesi de 2-piridones a partir de 2(1*H*)-pirazinones. Elaboració pròpia.

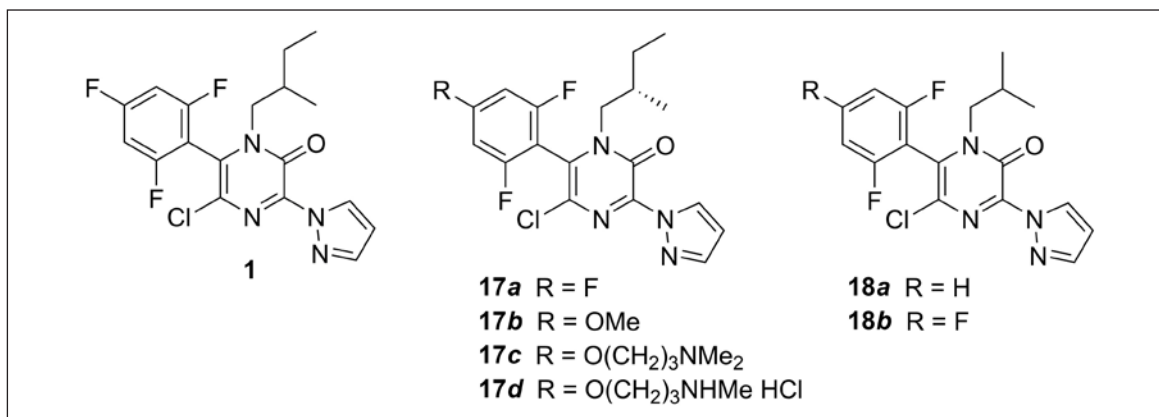


FIGURA 19. Moduladors de tubulina que contenen un anell de 2(1*H*)-pirazinona. Elaboració pròpia.

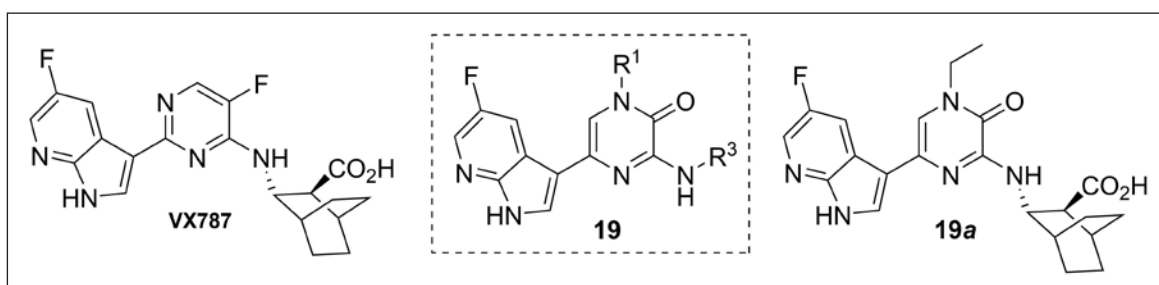


FIGURA 20. Inhibidors de PB2 que contenen un anell de 2(1*H*)-pirazinona. Elaboració pròpia.

nes van emprar l'estructura de **VX787**, un inhibidor de PB2 que ha entrat en assajos clínics de fase III. Concretament, van substituir l'anell de pirimidina de **VX787** per un de pirazinona. Aquesta família de compostos es va preparar a partir de la 3,5-dibromo-1-metil-2(1*H*)-pirazinona comercial o d'una 3,5-dibromo-2(1*H*)-pirazinona sintetitzada d'acord amb el protocol de la figura 14. Aquesta etapa proporciona el grup unit al N-1. El substituent del C-3 es va incorporar per reacció de la 3,5-dibromo-2(1*H*)-pirazinona corresponent amb una amina en presència de DIEA, mentre que el del C-5 es va introduir a través d'una reacció d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura emprant el pinacol ester de l'àcid 7-azaindole-3-borònic necessari. A la figura 20 es representa el millor anàleg **19a**.

Investigadors d'AstraZeneca van dissenyar anàlegs del compost *lead* **AZD6703** a partir de la substitució de l'anell de quinazolinona per un de 2(1*H*)-pirazinona per tal d'obtenir inhibidors selectius de la cinasa MAP p38 α , que té un paper important en la regulació de la senyalització proinflamatòria (figura 21) [22]. La síntesi d'aquesta família de compostos es va dur a terme a partir de la corresponent 1-aryl-3,5-dibromo-

mo-2(1*H*)-pirazinona, que es va obtenir de la manera que es representa a la figura 14. El grup aminoalquil de la posició 3 es va incorporar a través d'una substitució nucleòfila aromàtica amb la corresponent amina en presència de Et₃N. El brom de la posició 5 es va eliminar per hidrogenació mitjançant una transferència d'hidrogen amb format d'amoni i Pd/C en EtOH sota irradiació de microones. Mitjançant una anàlisi de relació estructura-activitat a través de la incorporació de diferents grups aminoalquil a la posició 3 de l'anell de pirazi-

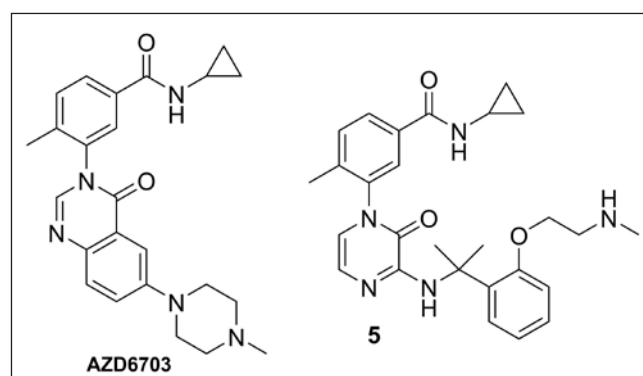


FIGURA 21. Inhibidors de la cinasa MAP p38 α que contenen un anell de 2(1*H*)-pirazinona. Elaboració pròpia.

nona, es va identificar el compost 5 amb propietats biològiques *in vitro* i *in vivo* adequades per ser considerat un candidat a fàrmac que es pugui administrar per inhalació.

Conclusions

L'anell de 2(1*H*)-pirazinona, present en un gran nombre de productes naturals, es pot sintetitzar a partir de la combinació d'una àmplia varietat de components acíclics. Entre els diferents protocols existents destaquen, d'una banda, la condensació d'un α -aminoàcid amida amb un compost 1,2-dicarbonylic i, de l'altra, la reacció d'un halur d'oxalil amb un α -aminonitril. En aquest article s'han revisat aquests dos mètodes de síntesi per l'interès que tenen en la preparació de compostos heterocíclics altament funcionalitzats amb potencials aplicacions biològiques.

Referències

- [1] DUTCHER, J. D. «Aspergillilic acid: An antibiotic substance produced by *Aspergillus flavus*: I. General properties; formation of desoxyaspergillilic acid; structural conclusions». *J. Biol. Chem.*, 171 (1) (1947), p. 321-339.
- [2] DUNN, G.; NEWBOLD, G. T.; SPRING, F. S. «Synthesis of flavacol, a metabolic product of *Aspergillus flavus*». *J. Chem. Soc.* (1949), p. 2586-2587.
- [3] ÁLVAREZ, M. E.; WHITE, C. B.; GREGORY, J.; KYDD, G. C.; HARRIS, A.; SUN, H. H.; GILLUM, A. M.; COOPER, R. «Phevalin, a new calpain inhibitor, from a *Streptomyces* sp.». *J. Antibiot.*, 48 (10) (1995), p. 1165-1167.
- [4] ZIMMERMANN, M.; FISCHBACH, M. A. «A family of pyrazinone natural products from a conserved nonribosomal peptide synthetase in *Staphylococcus aureus*». *Chem. Biol.*, 17 (9) (2010), p. 925-930.
- [5] BÖHRINGER, N.; GÖTSCHOW, M.; KÖNIG, G. M.; SCHÄBERLE, T. F. «Phileucin - A cyclic dipeptide similar to phevalin (aureusimine B) from *Streptomyces coelicolor* M1146». *Nat. Prod. Commun.*, 12 (1) (2017), p. 107-109.
- [6] UMEZAWA, S.; TATSUTA, K.; TSUCHIYA, T.; UMEZAWA, H.; NAGANAWA, H. «The structure of arglecin, a new metabolite of *Streptomyces*». *Tetrahedron Lett.*, 12 (3) (1971), p. 259-262.
- [7] TATSUTA, K.; FUJIMOTO, K.; YAMASHITA, M.; TSUCHIYA, T.; UMEZAWA, S.; UMEZAWA, H. «Argvalin, a new microbial metabolite: Isolation and structure». *J. Antibiot.*, 26 (10) (1973), p. 606-608.
- [8] TANG, Y.-Q.; SATTLER, I.; THIERICKE, R.; GRABLEY, S.; FENG, X.-Z. «Maremycins C and D, new diketopiperazines, and maremycins E and F, novel polycyclic *spiro*-indole metabolites isolated from *Streptomyces* sp.». *Eur. J. Org. Chem.*, 2 (2001), p. 261-267.
- [9] JANSEN, R.; SOOD, S.; MOHR, K. I.; KUNZE, B.; IRSCHIK, H.; STADLER, M.; MÜLLER, R. «Nannoazinones and sorazinones, unprecedented pyrazinones from myxobacteria». *J. Nat. Prod.*, 77 (11) (2014), p. 2545-2552.
- [10] HIRANO, K.; KUBOTA, T.; TSUDA, M.; WATANABE, K.; FROMONT, J.; KOBAYASHI, J. «Ma'edamines A and B, cytotoxic bromotyrosine alkaloids with a unique 2(1*H*)-pyrazinone ring from sponge *Suberea* sp.». *Tetrahedron*, 56 (41) (2000), p. 8107-8110.
- [11] WRIGHT, A. E.; POMPONI, S. A.; CROSS, S. S.; MCCARTHY, P. «A new bis-(indole) alkaloid from a deep-water marine sponge of the genus *Spongosorites*». *J. Org. Chem.*, 57 (17) (1992), p. 4772-4775.
- [12] CAPON, R. J.; ROONEY, F.; MURRAY, L. M.; COLLINS, E.; SIM, A. T. R.; ROSTAS, J. A. P.; BUTLER, M. S.; CARROLL, A. R. «Dragmacidins: new protein phosphatase inhibitors from a southern Australian deep-water marine sponge, *Spongosorites* sp.». *J. Nat. Prod.*, 61 (5) (1998), p. 660-662.
- [13] CUTIGNANO, A.; BIFULCO, G.; BRUNO, I.; CASAPULLO, A.; GOMEZ-PALOMA, L.; RICCIO, R. «Dragmacidin F: A new antiviral bromoindole alkaloid from the Mediterranean sponge *Halicortex* sp.». *Tetrahedron*, 56 (23) (2000), p. 3743-3748.
- [14] MOTOHASHI, K.; INABA, K.; FUSE, S.; DOI, T.; IZUMIKAWA, M.; KHAN, S. T.; TAKAGI, M.; TAKAHASHI, T.; SHIN-YA, K. «JBIR-56 and JBIR-57, 2(1*H*)-pyrazinones from a marine sponge-derived *Streptomyces* sp. SpD081030SC-03». *J. Nat. Prod.*, 74 (7) (2011), p. 1630-1635.
- [15] FURUTA, Y.; TAKAHASHI, K.; FUKUDA, Y.; KUNO, M.; KAMIYAMA, T.; KOZAKI, K.; NOMURA, N.; EGAWA, H.; MINAMI, S.; WATANABE, Y.; NARITA, H.; SHIRAKI, K. «*In vitro* and *in vivo* activities of anti-influenza virus compound T-705». *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46 (4) (2002), p. 977-981.
- [16] JOSHI, S.; PARKAR, J.; ANSARI, A.; VORA, A.; TALWAR, D.; TIWASKAR, M.; PATIL, S.; BARKATE, H. «Role of favipiravir in the treatment of COVID-19». *Int. J. Infect. Dis.*, 102 (2021), p. 501-508.
- [17] HARTZ, R. A.; AHUJA, V. T.; ARVANITIS, A. G.; RAFALSKI, M.; YUE, E. W.; DENHART, D. J.; SCHMITZ, W. D.; DITTA, J. L.; DESKUS, J. A.; BRENNER, A. B.; HOBBS, F. W.; PAYNE, J.; LELAS, S.; LI, Y.-W.; MOLSKI, T. F.; MATTSON, G. K.; PENG, Y.; WONG, H.; GRACE, J. E.; LENTZ, K. A.; QIAN-CUTRONE, J.; ZHUO, X.; SHU, Y.-Z.; LODGE, N. J.; ZACZEK, R.; COMBS, A. P.; OLSON, R. E.; BRONSON, J. J.; MATTSON, R. J.; MACOR, J. E. «Synthesis, structure-activity relationships, and *in vivo*

- evaluation of *N*^β-phenylpyrazinones as novel corticotropin-releasing factor-1 (CRF₁) receptor antagonists». *J. Med. Chem.*, 52 (14) (2009), p. 4173–4191.
- [18] BEREZNAK, J. F.; SHARPE, P. L.; SHETH, R. B.; STEVENSON, T. M.; TAGGI, A. E.; TSENG, C.-P.; ZHANG, W. *Fungicidal pyrazine derivatives*. PCT Application WO 2006/089060. E. I. DuPont De Nemours, 2006.
- [19] TAGGI, A. E.; STEVENSON, T. M.; BEREZNAK, J. F.; SHARPE, P. L.; GUTTERIDGE, S.; FORMAN, R.; BISAHA, J. J.; CORDOVA, D.; CROMPTON, M.; GEIST, L.; KOVACS, P.; MARSHALL, E.; SHETH, R.; STAVIS, C.; TSENG, C.-P. «Tubulin modulating antifungal and antiproliferative pyrazinone derivatives». *Bioorg. Med. Chem.*, 24 (3) (2016), p. 435–443.
- [20] HEERES, J.; JONGE, M. R. de; KOYMANS, L. M. H.; DAEYAERT, F. F. D.; VINKERS, M.; AKEN, K. J. A. van; ARNOLD, E.; DAS, K.; KILONDA, A.; HOORNAERT, G. J.; COMPERNOLLE, F.; CEGLA, M.; AZZAM, R. A.; ANDRIES, K.; BÉTHUNE, M.-P. de; AZIJN, H.; PAUWELS, R.; LEWI, P. J.; JANSSEN, P. A. J. «Design, synthesis, and SAR of a Novel pyrazinone series with non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity». *J. Med. Chem.*, 48 (6) (2005), p. 1910–1918.
- [21] BURGEY, C. S.; ROBINSON, K. A.; LYLE, T. A.; SANDERSON, P. E. J.; LEWIS, S. D.; LUCAS, B. J.; KRUEGER, J. A.; SINGH, R.; MILLER-STEIN, C.; WHITE, R. B.; WONG, B.; LYLE, E. A.; WILLIAMS, P. D.; COBURN, C. A.; DORSEY, B. D.; BARROW, J. C.; STRANIERI, M. T.; HOLAHAN, M. A.; SITKO, G. R.; COOK, J. J.; McMASTERS, D. R.; McDONOUGH, C. M.; SANDERS, W. M.; WALLACE, A. A.; CLAYTON, F. C.; BOHN, D.; LEONARD, Y. M.; DETWILER, T. J.; LYNCH, J. J.; YAN, Y.; CHEN, Z.; KUO, L.; GARDELL, S. J.; SHAFER, J. A.; VACCA, J. P. «Metabolism-directed optimization of 3-aminopyrazinone acetamide thrombin inhibitors. Development of an orally bioavailable series containing P1 and P3 pyridines». *J. Med. Chem.*, 46 (4) (2003), p. 461–473.
- [22] RAUBO, P.; EVANS, R.; WILLIS, P. «The discovery and evaluation of 3-amino-2(1*H*)-pyrazinones as a novel series of selective p38 α MAP kinase inhibitors». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 30 (18) (2020), article 127412.
- [23] JAPP, F. R.; KNOX, J. «A condensation product of mandelonitrile». *J. Chem. Soc., Trans.*, 87 (1905), p. 701–707.
- [24] McCOMBIE, H.; PARRY, E. «Condensations of cyanohydrins. Part I. Condensation products from anisaldehyde cyanohydrin and cinnamaldehyde cyanohydrin». *J. Chem. Soc., Trans.*, 95 (1909), p. 584–590.
- [25] INGHAM, B. H. «The mechanism of reactions induced by hydrogen chloride between aromatic aldehydes and aldehyde-cyanohydrins in solution». *J. Chem. Soc.* (1927), p. 692–700.
- [26] BUSCH, M.; FOERST, W. «Phenacylhydrazine». *J. Prakt. Chem.*, 119 (1) (1928), p. 287–302.
- [27] RIESCO-LLACH, G.; PLANAS, M.; FELIU, L.; JOULE, J. A. «2(1*H*)-pyrazinones from acyclic building blocs: Methods of synthesis and further derivatizations». *RSC Adv.*, 13 (2) (2023), p. 1162–1184.
- [28] JONES, R. G. «Pyrazines and related compounds. I. A new synthesis of hydroxypyrazines». *J. Am. Chem. Soc.*, 71 (1) (1949), p. 78–81.
- [29] KARMAS, G.; SPOERRI, P. E. «The preparation of hydroxypyrazines and derived chloropyrazines». *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (6) (1952), p. 1580–1584.
- [30] KONAKAHARA, T.; TAKAGI, Y. «Studies of pyrazines. II. Synthetic study of hydroxypyrazines». *Heterocycles*, 9 (12) (1978), p. 1733–1739.
- [31] DUNN, G.; ELVIDGE, J. A.; NEWBOLD, G. T.; RAMSAY, D. W. C.; SPRING, F. S.; SWEENEY, W. «Pyrazine derivatives. Part XI. Synthesis of cyclic hydroxamic acids related to aspergillitic acid». *J. Chem. Soc.* (1949), p. 2707–2712.
- [32] MAGUIRE, J.; PATON, D.; ROSE, F. L. «s-Triazolopyrazines». *J. Chem. Soc. C* (1969), p. 1593–1597.
- [33] HELLIWELL, M.; YUN, Y.; JOULE, J. A. «Surprising orientation in ring synthesis of 3,5-dimethylpyrazin-2(1*H*)-one». *Acta Cryst.*, E62 (2006), p. o955–o956.
- [34] MUEHLMANN, F. L.; DAY, A. R. «Metabolite analogs. V. Preparation of some substituted pyrazines and imidazo[*b*]pyrazines». *J. Am. Chem. Soc.*, 78 (1) (1956), p. 242–244.
- [35] CHUYEN, N. van; KURATA, T.; FUJIMAKI, M. «On the reaction of dipeptides with dicarbonyl compounds». *Agric. Biol. Chem.*, 36 (7) (1972), p. 1257–1258.
- [36] CHUYEN, N. van; KURATA, T.; FUJIMAKI, M. «Formation of *N*-[2(3-alkylpyrazin-2-on-1-yl)acyl]amino acids or -peptides on heating tri- or tetrapeptides with glyoxal». *Agric. Biol. Chem.*, 37 (7) (1973), p. 1613–1618.
- [37] SEIFERT, R. M.; BUTTERY, R. G.; GUADAGNI, D. G.; BLACK, D. R.; HARRIS, J. G. «Synthesis of some 2-methoxy-3-alkylpyrazines with strong bell pepper-like odors». *J. Agric. Food Chem.*, 18 (2) (1970), p. 246–249.
- [38] SEIFERT, R. M.; BUTTERY, R. G.; GUADAGNI, D. G.; BLACK, D. R.; HARRIS, J. G. «Synthesis and odor properties of some additional compounds related to 2-isobutyl-3-methoxypyrazine». *J. Agric. Food Chem.*, 20 (1) (1972), p. 135–137.
- [39] LINDSLEY, C. W.; ZHAO, Z.; LEISTER, W. H.; ROBINSON, R. G.; BARNETT, S. F.; DEFEQ-JONES, D.; JONES, R. E.; HARTMAN, G. D.; HUFF, J. R.; HUBER, H. E.; DUGGAN, M. E. «Allosteric Akt (PKB) inhibitors: Discovery and SAR of isozyme selective inhibitors». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15 (3) (2005), p. 761–764.
- [40] BENJAHAD, A.; GRANET, R.; KRAUSZ, P.; BOSGIRAUD, C.; DELEBASSÉE, S. «Synthesis of 3-alkyl piperazin-2-one nucleosides with

potential antiretroviral activity». *Nucleosides and Nucleotides*, 15 (11–12) (1996), p. 1849–1861.

[41] PIERRA, C.; COUNOR, C.; STORER, R.; GOSSELIN, G. «Synthesis and antiviral evaluation of the 2'-C-methyl branched derivative of a nucleoside analog inhibitor of RNA viral infections, T-1106». *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 76 (11) (2011), p. 1327–1333.

[42] WEBER, A. L. «Sugar-driven prebiotic synthesis of 3,5(6)-dimethylpyrazin-2-one: A possible nucleobase of a primitive replication process». *Orig. Life Evol. Biosph.*, 38 (4) (2008), p. 279–292.

[43] GATELY, M.; WONG, S.; PEOPLES, J.; GALAMAY, D.; DELGADO, G.; WEBER, A. L.; CAMPBELL, T. «Synthesis and base-pairing properties of pyrazine nucleic acids». *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 39 (6) (2020), p. 866–891.

[44] VEKEMANS, J.; POLLERS-WIEERS, C.; HOORNAERT, G. «A new synthesis of substituted 2(1H)-pyrazinones». *J. Heterocycl. Chem.*, 20 (4) (1983), p. 919–923.

[45] BORGGRAEVE, W. M. de; VERBIST, B. M. P.; ROMBOUTS, F. J. R.; PAWAR, V. G.; SMETS, W. J.; KAMOUNE, L.; ALEN, J.; EYCKEN, E. V. van der; COMPERNOLLE, F.; HOORNAERT, G. J. «Design and synthesis of Novel type VI-like β -turn mimetics. Diversity at the $i+1$ and the $i+2$ position». *Tetrahedron*, 60 (50) (2004), p. 11597–11612.

[46] KAVAL, N.; DEHAEN, W.; EYCKEN, E. van der. «Solid-phase synthesis of the 2(1H)-pyrazinone scaffold: A new approach toward diversely substituted heterocycles». *J. Comb. Chem.*, 7 (1) (2005), p. 90–95.

[47] GISING, J.; ÖRTQVIST, P.; SANDSTRÖM, A.; LARHED, M. «A straightforward microwave method for rapid synthesis of N-1, C-6 functionalized 3,5-dichloro-2(1H)-pyrazinones». *Org. Biomol. Chem.*, 7 (13) (2009), p. 2809–2815.

[48] ÖRTQVIST, P.; GISING, J.; EHRENBURG, A. E.; VEMA, A.; BORG, A.; KARLÉN, A.; LARHED, M.; DANIELSON, U. H.; SANDSTRÖM, A. «Discovery of achiral inhibitors of the hepatitis C virus NS3 protease based on 2(1H)-pyrazinones». *Bioorg. Med. Chem.*, 18 (17) (2010), p. 6512–6525.

[49] GISING, J.; BELFRAGE, A. K.; ALOGHELI, H.; EHRENBURG, A.; ÅKER-BLOM, E.; SVENSSON, R.; ARTURSSON, P.; KARLÉN, A.; DANIELSON, U. H.; LARHED, M.; SANDSTRÖM, A. «Achiral pyrazinone-based inhibitors of the hepatitis C virus NS3 protease and drug-resistant variants with elongated substituents directed toward the S2 pocket». *J. Med. Chem.*, 57 (5) (2014), p. 1790–1801.

[50] HARTZ, R. A.; AHUJA, V. T.; RAFALSKI, M.; SCHMITZ, W. D.; BRENNER, A. B.; DENHART, D. J.; DITTA, J. L.; DESKUS, J. A.; YUE, E. W.; ARVANITIS, A. G.; LELAS, S.; LI, Y.-W.; MOLSKI, T. F.; WONG, H.; GRACE,

J. E.; LENTZ, K. A.; LI, J.; LODGE, N. J.; ZACZEK, R.; COMBS, A. P.; OLSON, R. E.; MATTSON, R. J.; BRONSON, J. J.; MACOR, J. E. «*In vitro* intrinsic clearance-based optimization of N³-phenylpyrazinones as corticotropin-releasing factor-1 (CRF₁) receptor antagonists». *J. Med. Chem.*, 52 (14) (2009), p. 4161–4172.

[51] LI, J.; SMITH, D.; KRISHNANANTHAN, S.; HARTZ, R. A.; DASGUPTA, B.; AHUJA, V.; SCHMITZ, W. D.; BRONSON, J. J.; MATHUR, A.; BARRISH, J. C.; CHEN, B.-C. «An efficient, direct bis-ortho-chlorination of 4-(difluoromethoxy)aniline and its application to the synthesis of BMS-665053, a potent and selective pyrazinone-containing corticotropin-releasing factor-1 receptor antagonist». *Org. Process Res. Dev.*, 16 (1) (2012), p. 156–159.

[52] KAVAL, N.; BISZTRAY, K.; DEHAEN, W.; KAPPE, C. O.; EYCKEN, E. van der. «Microwave-enhanced transition metal-catalyzed decoration of 2(1H)-pyrazinone scaffolds». *Mol. Divers.*, 7 (2–4) (2003), p. 125–133.

[53] PAWAR, V. G.; BORGGRAEVE, W. M. de. «3,5-Dihalo-2(1H)-pyrazinones: Versatile scaffolds in organic synthesis». *Synthesis*, 17 (2006), p. 2799–2814.

[54] KAVAL, N.; APPUKKUTAN, P.; EYCKEN, E. van der. «The chemistry of 2-(1H)-pyrazinones in solution and on solid support». A: EYCKEN, E. van der; KAPPE, C. O. (ed.). *Microwave-assisted synthesis of heterocycles*. Berlin; Heidelberg: Springer, 2006. (Topics in Heterocyclic Chemistry; 1), p. 267–304.

[55] MEHTA, V. P.; APPUKKUTAN, P.; EYCKEN, E. van der. «Microwave-assisted chemistry of 2(1H)-pyrazinones». *Curr. Org. Chem.*, 15 (2) (2011), p. 265–283.

[56] HARTZ, R. A.; AHUJA, V. T.; ZHUO, X.; MATTSON, R. J.; DENHART, D. J.; DESKUS, J. A.; VRUDHULA, V. M.; PAN, S.; DITTA, J. L.; SHU, Y.-Z.; GRACE, J. E.; LENTZ, K. A.; LELAS, S.; LI, Y.-W.; MOLSKI, T. F.; KRISHNANANTHAN, S.; WONG, H.; QIAN-CUTRONE, J.; SCHARTMAN, R.; DENTON, R.; LODGE, N. J.; ZACZEK, R.; MACOR, J. E.; BRONSON, J. J. «A strategy to minimize reactive metabolite formation: Discovery of (S)-4-(1-cyclopropyl-2-methoxyethyl)-6-[6-(difluoromethoxy)-2,5-dimethylpyridin-3-ylamino]-5-oxo-4,5-dihydropyrazine-2-carbonitrile as a potent, orally bioavailable corticotropin-releasing factor-1 receptor antagonist». *J. Med. Chem.*, 52 (23) (2009), p. 7653–7668.

[57] ZHUO, X.; HARTZ, R. A.; BRONSON, J. J.; WONG, H.; AHUJA, V. T.; VRUDHULA, V. M.; LEET, J. E.; HUANG, S.; MACOR, J. E.; SHU, Y.-Z. «Comparative biotransformation of pyrazinone-containing corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonists: Minimizing the reactive metabolite formation». *Drug Metab. Dispos.*, 38 (1) (2010), p. 5–15.

[58] HARTZ, R. A.; AHUJA, V. T.; SCHMITZ, W. D.; MOLSKI, T. F.; MATTSON, G. K.; LODGE, N. J.; BRONSON, J. J.; MACOR, J. E.

«Synthesis and structure-activity relationships of N^3 -pyridylpyrazinones as corticotropin-releasing factor-1 (CRF₁) receptor antagonists». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20 (6) (2010), p. 1890-1894.

[59] DESKUS, J. A.; DISCHINO, D. D.; MATTSON, R. J.; DITTA, J. L.; PARKER, M. F.; DENHART, D. J.; ZUEV, D.; HUANG, H.; HARTZ, R. A.; AHUJA, V. T.; WONG, H.; MATTSON, G. K.; MOLSKI, T. F.; GRACE JR., J. E.; ZUEVA, L.; NIELSEN, J. M.; DULAC, H.; LI, Y.-W.; GUARALDI, M.; AZURE, M.; ONTHANK, D.; HAYES, M.; WEXLER, E.; McDONALD, J.; LODGE, N. J.; BRONSON, J. J.; MACOR, J. E. «¹⁸F[(*R*)-5-Chloro-1-(1-cyclopropyl-2-methoxyethyl)-3-(4-(2-fluoroethoxy)-2,5-dimethylphenylamino)pyrazin-2(1*H*)-one: Introduction of N^3 -phenylpyrazinones as potential CRF-R₁ PET imaging agents». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22 (21) (2012), p. 6651-6655.

[60] DENHART, D. J.; ZUEV, D.; DITTA, J. L.; HARTZ, R. A.; AHUJA, V. T.; MATTSON, R. J.; HUANG, H.; MATTSON, G. K.; ZUEVA, L.; NIELSEN, J. M.; KOZLOWSKI, E. S.; LODGE, N. J.; BRONSON, J. J.; MACOR, J. E. «Potential CRF₁R PET imaging agents: 1-Fluoroalkylsubstituted 5-halo-3-(arylamino)pyrazin-2(1*H*)-ones». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23 (7) (2013), p. 2052-2055.

[61] HARKER, W. R. R.; DELANEY, P. M.; SIMMS, M.; TOZER, M. J.; HARRITY, J. P. A. «Scalable synthesis of functionalised 2-pyridones via [4 + 2] cycloaddition reactions of 2-pyrazinones and alkynylboronates». *Tetrahedron*, 69 (5) (2013), p. 1546-1552.

[62] YANG, J.; DU, J.; HUANG, C.; WANG, T.; HUANG, L.; YANG, S.; LI, L. «Discovery of 5-(5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyrazin-2(1*H*)-one derivatives as new potent PB2 inhibitors». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 29 (13) (2019), p. 1609-1613.



G. Riesco-Llach



J. A. Joule



M. Planas



L. Feliu

Gerard Riesco-Llach es va graduar en química el 2018 per la Universitat de Girona (UdG). L'any següent va cursar el Màster en Catàlisi Avançada i Modelatge Molecular a la mateixa universitat. El 2020 es va incorporar al grup LIPPSO de la UdG per realitzar la tesi doctoral centrada en la síntesi de pèptids i de compostos heterocíclics, sota la supervisió de les doctores Lidia Feliu i Marta Planas.

John A. Joule es va doctorar al Departament de Química de la Universitat de Manchester el 1961. Després de cursar estudis postdoctorals a Princeton i Stanford, hi va tornar com a *lecturer*. Va romandre durant quaranta-un anys en aquesta universitat, on se li va concedir la categoria d'emèrit en jubilar-se el 2004. Les seves investigacions s'han centrat en la química heterocíclica, especialment en els alcaloides indòlics. Ha publicat 240 articles originals i 50 revisions, així com els llibres de text *Heterocyclic chemistry*, que es troba en la 5a edició (2010), i *Heterocyclic chemistry at a glance*, dirigit a estudiants universitaris i que es troba en la 2a edició (2013).

Marta Planas és doctora en química (1996) per la Universitat de Girona i actualment és catedràtica del Departament de Química d'aquesta mateixa universitat. La seva recerca se centra en la cerca de compostos bioactius amb activitat antimicrobiana o antitumoral. En particular, el seu principal interès és l'obtenció de pèptids antimicrobians i el desenvolupament de metodologies de síntesi d'aquest tipus de compostos.

Lidia Feliu és doctora en farmàcia (2000) per la Universitat de Barcelona i professora agregada del Departament de Química de la Universitat de Girona. La seva recerca se centra en el disseny i la síntesi de pèptids amb activitat biològica, principalment antimicrobiana o antitumoral. Concretament, està interessada en pèptids lineals o cíclics que incorporen aminoàcids naturals o no naturals, depsipèptids, lipopèptids, pèptids conjugats i pèptids penetradors de cèl·lules.