

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 223**

51 Int. Cl.:
C07D 241/20 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08798144 .5**
96 Fecha de presentación: **19.08.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2188268**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2010**

54 Título: **PIPERAZINIL PIRAZINAS Y PIRIDINAS SUSTITUIDAS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT7.**

30 Prioridad:
28.08.2007 US 968344 P
29.04.2008 US 48752

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.11.2011

73 Titular/es:
ELI LILLY & COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US

72 Inventor/es:
COHEN, Michael, Philip;
FILLA, Sandra, Ann;
HELLMAN, Sarah, Lynne;
HOLLINSHEAD, Sean, Patrick y
TIDWELL, Michael, Wade

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 223 T3

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

DESCRIPCIÓN

Piperazinil pirazinas y piridinas sustituidas como antagonistas del receptor 5-HT₇.

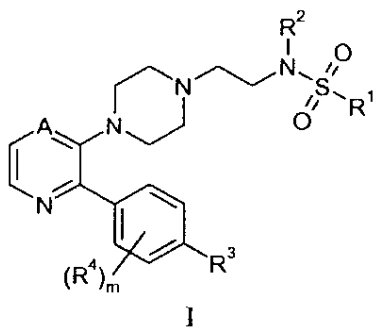
La serotonina neurotransmisora (5-hidroxitriptamina, 5-HT) tiene una farmacología rica que proviene de una población heterogénea de al menos 14 receptores distintos. Cada receptor tiene una distribución distinta, aunque a menudo se solapa, en el cuerpo y un único sitio de unión de la serotonina que conduce a afinidades diferentes para la serotonina y diferentes respuestas fisiológicas a la interacción con la serotonina. Se ha demostrado que el receptor 5-HT₇ tiene diferentes papeles funcionales en la termorregulación, el ritmo circadiano, el aprendizaje y la memoria, la señalización hipocámpal y el sueño. El receptor 5-HT₇ se ha asociado también a varios trastornos neurológicos, incluidas migraña y ansiedad, así como a dolor persistente, más específicamente dolor inflamatorio y dolor neuropático.

Los antagonistas del receptor 5-HT₇ de alta afinidad proporcionarían terapéuticas útiles para el tratamiento de los trastornos mencionados asociados con el receptor 5-HT₇, incluidos migraña y dolor persistente, en particular, dolor inflamatorio y neuropático. Los antagonistas del receptor 5-HT₇ de alta afinidad que son selectivos para el receptor 5-HT₇, proporcionarían tales beneficios terapéuticos sin acontecimientos adversos no deseados asociados con la modulación de las otras subclases de receptores serotoninérgicos, tales como 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. Se ha visto que es difícil conseguir la selectividad de 5-HT₇ en el diseño de antagonistas de 5-HT₇. Los agonistas del receptor 5-HT_{1A} han sido asociados al síndrome serotoninérgico. Los agonistas de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} se han asociado a acontecimientos adversos tales como dolor de pecho.

Leopoldo, M. (2004), Serotonin(7) receptors (5-HT(7)(Rs) and their ligands, Curr. Med. Chem. 11, 629-661, describe varios enfoques anteriores para obtener ligandos del receptor 5-HT₇. El documento WO 2004/067703 describe ciertos compuestos como antagonistas de 5-HT₇, algunos de los cuales son compuestos de 2-(4-alkil-piperazin-1-il)-3-(4-heteroaril-fenil)-piridina. El documento WO 2004/069794 da a conocer un género de compuestos de arilpiperazinilo; los compuestos de este género se describen como moduladores de 5-HT. El documento EP 1 254 905 de a conocer ciertas 4-(2-piridil)piperazinas que se describen como agonistas parciales de 5-HT₇.

La presente invención proporciona nuevos antagonistas potentes del receptor 5-HT₇. Ciertos compuestos de la presente invención son selectivos para el receptor 5-HT₇ comparados con otros receptores de serotonina.

La presente invención proporciona compuestos antagonistas del receptor 5-HT₇ de fórmula I:



en la que:

A es -C(H)= o -N=,

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido con metoxi o 1 a 3 sustituyentes flúor o cloro seleccionados independientemente; pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos metilo o etilo; imidazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos metilo o etilo; piridilo opcionalmente sustituido con flúor o cloro, y tienilo;

R² es hidrógeno o metilo;

m es 0, 1 o 2;

R³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, metoximetilo, acetilo, metilcarbonilamino, metilcarbonilaminometilo, pirazol-1-ilmetilo y triazolilmetilo, con tal que, cuando R³ es hidrógeno, m no sea 0;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por flúor, cloro, metilo y metoxi; o, alternativamente, dos grupos R⁴ junto con el fenilo al que están unidos se unen formando un grupo indol-4-ilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan uno o varios compuestos de fórmula I, o una o varias de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia. Este aspecto incluye uno o varios compuestos de fórmula I, una o varias de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso terapia. Este aspecto incluye uno o varios compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como producto farmacéutico. Análogamente, este aspecto de la invención proporciona uno o varios compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de migraña en mamíferos, en particular seres humanos, el tratamiento profiláctico de la migraña en mamíferos, en particular seres humanos, o el tratamiento de dolor persistente, en particular dolor inflamatorio o neuropático, en mamíferos, en particular seres humanos.

10 Otra realización de este aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de la ansiedad en mamíferos.

15 En realizaciones preferentes de lo anterior, el mamífero a tratar con un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable es un ser humano.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o el tratamiento profiláctico de migraña.

20 Otro aspecto de la invención proporciona una formulación que comprende un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para tratar o prevenir la migraña.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor persistente, en particular dolor inflamatorio y/o neuropático.

25 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la ansiedad.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento de la migraña y/o para el tratamiento profiláctico de la migraña, que comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 Análogamente, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento del dolor persistente, en particular dolor inflamatorio y/o neuropático, que comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Adicionalmente, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento de la ansiedad, que comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Los términos químicos generales usados a lo largo de esta memoria tienen su significado usual. Por ejemplo, el término "grupo protector de amino", tal como se usa en la memoria, se refiere a un sustituyente comúnmente empleado para bloquear o proteger una funcionalidad amino mientras que reaccionan otros grupos funcionales del compuesto. La especie de grupo protector de amino empleada no es crítica con tal que el grupo amino derivatizado sea estable en las condiciones de las subsiguientes reacciones en otras posiciones de la molécula y pueda ser eliminado en el momento adecuado sin romper el resto de la molécula. La selección y el uso (adición y posterior eliminación) de los grupos protectores de amino son bien conocidos por los expertos en la técnica de cualificación normal. Otros ejemplos de grupos que se refieren a los términos anteriores son descritos por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley and Sons, New York, NY, 1999, capítulo 7, al que en lo siguiente se hace referencia como "Greene",

45 El término "farmacéutico" o "farmacéuticamente aceptable", cuando se usa como adjetivo, significa sustancialmente no tóxico y sustancialmente no perjudicial para el receptor.

50 Por "composición farmacéutica" debe entenderse además que el vehículo, disolvente, los excipientes y/o la sal deben ser compatibles con el ingrediente activo de la composición (por ejemplo un compuesto de fórmula I). Los expertos de cualificación normal saben que los términos "formulación farmacéutica" y "composición farmacéutica" generalmente son intercambiables y se usan así en esta solicitud.

El término “cantidad eficaz” significa una cantidad de un compuesto de fórmula I que es capaz de antagonizar los receptores 5-HT_y y/o inducir un efecto farmacéutico dado.

5 El término “disolvente adecuado” se refiere a cualquier disolvente o mezcla de disolventes que solubilice suficientemente los reactantes para obtener un medio en el que se realice la reacción deseada y que no interfiera con la reacción deseada.

10 Los expertos en la técnica entienden generalmente que los compuestos previstos para uso en una composición farmacéutica se convierten rutinariamente, pero no necesariamente, en una forma de sal con el fin de optimizar características tales como propiedades de manipulación, estabilidad, farmacocinética y/o biodisponibilidad, etc. Los procedimientos para convertir un compuesto en una forma de sal son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, P.Stahl y otros, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); Berge, S.M., Bighley, L.D. y Monkhouse, D.C., *J. Pharm. Sci.*, 66:1, (1977). Al ser los compuestos de la presente invención aminas y, por tanto, de naturaleza básica, reaccionan fácilmente con una amplia variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables formando sus sales de adición de ácido. Tales sales son también realizaciones de esta invención.

15 Es bien sabido que tales compuestos pueden formar sales en varias proporciones molares con el ácido, resultando, por ejemplo, una sal de hemiacido, monoácido, diácido, etc. Cuando en el procedimiento de formación de la sal se añade el ácido en una relación estequiométrica dada, a no ser que se analice para confirmar, se presupone, pero no se conoce, formada en esa relación molar.

Las abreviaturas usadas aquí se definen como sigue:

20 “Salmuera” significa una solución acuosa saturada de cloruro sódico.

“EtOAc” significa acetato de etilo.

“CL EM(ES)” significa cromatografía de líquidos seguida de espectroscopía de masas usando ionización por electroatomización

25 “EM(ES)” significa espectroscopía de masas usando ionización por electroatomización

“Morfolina, unida a polímero”, significa morfolina unida por N a un polímero tal como poliestireno para uso como catalizador, por ejemplo, el producto Aldrich nº. 49,381-3- Morfolina unida a polímero, 1% reticulada, malla 200-400.

“Cromatografía SCX” significa cromatografía en una columna SCX o cartucho.

30 “Columna SCX” o “cartucho SCX”, tal como se usa aquí, se refiere a una columna o cartucho desechable de resina catiónica de intercambio fuerte basada en sílice Varian Bond Elute®, o equivalente (como, por ejemplo, un cartucho SCX-2).

Si bien todos los compuestos de la presente invención son útiles como antagonistas de 5-HT_y, son preferidas ciertas clases como, por ejemplo, los compuestos que tienen cualquiera de las selecciones enumeradas siguientes:

35 (1) R¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido con metoxi o de 1 a 3 sustituyentes flúor o cloro seleccionados independientemente; pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo seleccionados independientemente; e imidazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos metilo;

(2) R¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido con metoxi o de 1 a 3 sustituyentes flúor, y pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo;

40 (3) R¹ es 1-metilpirazol-4-ilo o 1,3-dimetilpirazol-4-ilo;

(4) R¹ es 1-metilpirazol-4-ilo;

(5) R¹ es 1,3-dimetilpirazol-4-ilo;

(6) R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con metoxi o de 1 a 3 sustituyentes flúor o cloro seleccionados independientemente,

(7) R¹ es fenilo;

45 (8) R¹ es fenilo sustituido en la posición 4 con metoxi o flúor;

(9) R¹ es 4-fluorofenilo;

(10) R² es metilo;

(11) R² es hidrógeno;

(12) m es 0;

50 (13) R³ es flúor, hidroximetilo, metoximetilo o cianometilo;

(14) R³ es flúor o metoximetilo;

(15) R³ es metoximetilo;

(16) R³ es flúor.

Generalmente se prefieren los compuestos de pirazinilo sobre los compuestos de piridilo (esto es, A es -CH=). De

los compuestos de pirazinilo, los preferidos son los que tienen sustituyentes seleccionados de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores párrafos 1 a 16. De los compuestos de piridilo, los preferidos son los que tienen sustituyentes seleccionados de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores párrafos 1 a 16.

5 Las definiciones preferidas de los listados (1) a (16) son las selecciones de cada sustituyente R^1 , R^2 y R^3 individualmente e independientemente entre sí. Por ello, para cualquier selección dada de un sustituyente R^{1-3} anterior, otros compuestos preferidos son los que tienen el sustituyente preferido primeramente seleccionado y que también tienen una selección preferida para uno o varios de los otros sustituyentes anteriores R^{1-3} . Como ejemplos de tales combinaciones preferidas, pero que no debe interpretarse como limitativos, son combinaciones preferidas
10 las siguientes combinaciones de selecciones preferidas:

(17) una selección preferida cualquiera de acuerdo con los párrafos (1) a (9) (esto es, selecciones preferidas para R^1) en combinación con una selección preferida cualquiera de acuerdo con los párrafos (13) a (16) (esto es, selecciones preferidas para R^3);

15 (18) compuestos en los que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido con metoxi o 1 a 3 sustituyentes flúor o cloro seleccionados independientemente; pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes metilo o etilo seleccionados independientemente, e imidazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos metilo, y R^3 es flúor, hidroximetilo, metoximetilo o cianometilo;

20 (19) compuestos en los que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido con metoxi o 1 a 3 sustituyentes flúor o cloro seleccionados independientemente; pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes metilo o etilo seleccionados independientemente, e imidazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos metilo, y R^3 es flúor o metoximetilo;

25 (20) compuestos en los que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido con metoxi o 1 a 3 sustituyentes flúor o cloro seleccionados independientemente; pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes metilo o etilo seleccionados independientemente, e imidazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos metilo, y R^3 es flúor, hidroximetilo, metoximetilo o cianometilo;

(21) compuestos en los que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido con metoxi o 1 a 3 sustituyentes flúor o cloro seleccionados independientemente; pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes metilo o etilo seleccionados independientemente, e imidazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos metilo, y R^3 es flúor o metoximetilo;

30 (22) compuestos en los que R^1 es 1-metilpirazol-4-ilo o 1,3-dimetilpirazol-4-ilo y R^3 es flúor, hidroximetilo, metoximetilo o cianometilo;

(23) compuestos en los que R^1 es 1-metilpirazol-4-ilo o 1,3-dimetilpirazol-4-ilo y R^3 es flúor o metoximetilo.

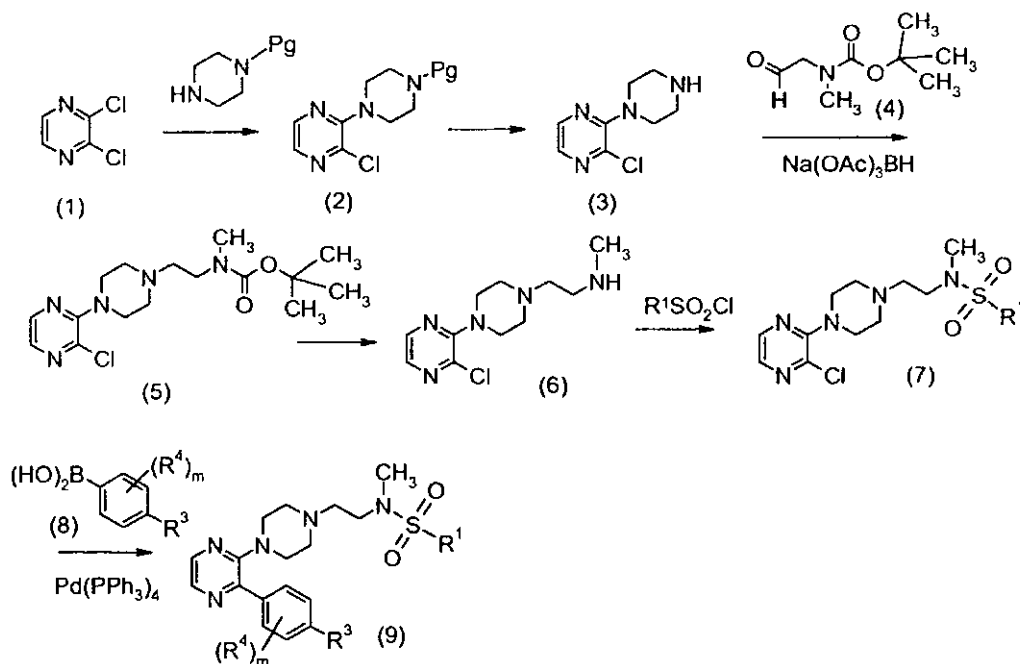
35 Son compuestos específicos preferidos de la presente invención los descritos en los Ejemplos de la presente memoria, incluidas las bases libres y sus sales farmacéuticamente aceptables. De los compuestos dados como ejemplos, un compuesto particularmente preferido es la {2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bi-pirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Esquemas generales

40 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de síntesis por procedimientos bien conocidos y apreciados en la técnica. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas son bien conocidas en la técnica y las sustituciones apropiadas de disolventes y correactivos corresponden al saber de la técnica. Análogamente, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden seleccionar y/o purificar intermedios de síntesis por diversos varios métodos según sea necesario o se desee
45 y que frecuentemente será posible usar diversos intermedios directamente en posteriores etapas de síntesis sin purificación o con una pequeña purificación. Además, el técnico experto apreciará que en algunas circunstancias no es crítico el orden en que se introducen los restos. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de fórmula I depende del compuesto particular que se sintetiza, el compuesto de partida y la labilidad relativa de los restos sustituidos, como lo apreciará el químico experto. Todos los sustituyentes, a no ser que se
50 indique lo contrario, son los definidos previamente y todos los reactivos son conocidos y apreciados en la técnica.

55 El siguiente Esquema I muestra una secuencia de síntesis adecuada para preparar compuestos de pirazina de la presente invención. En este esquema, la 2,3-dicloropirazina (1) está sustituida nucleofílicamente con piperazina mono-N-protegida obteniéndose la piperazinopirazina (2). La desprotección y una reacción de aminación reductora entre (3) y el aldehído (4) [la síntesis de (4) se indica en el Esquema II] proporciona la amina (5) protegida con Boc. La desprotección seguida de acilación con agentes de acilación cloruro de sulfonilo adecuadamente sustituido con arilo o heteroarilo dan el intermedio (7). Finalmente, una reacción de Suzuki usando un ácido fenilborónico (8) no sustituido o apropiadamente sustituido, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, da el producto deseado (9).

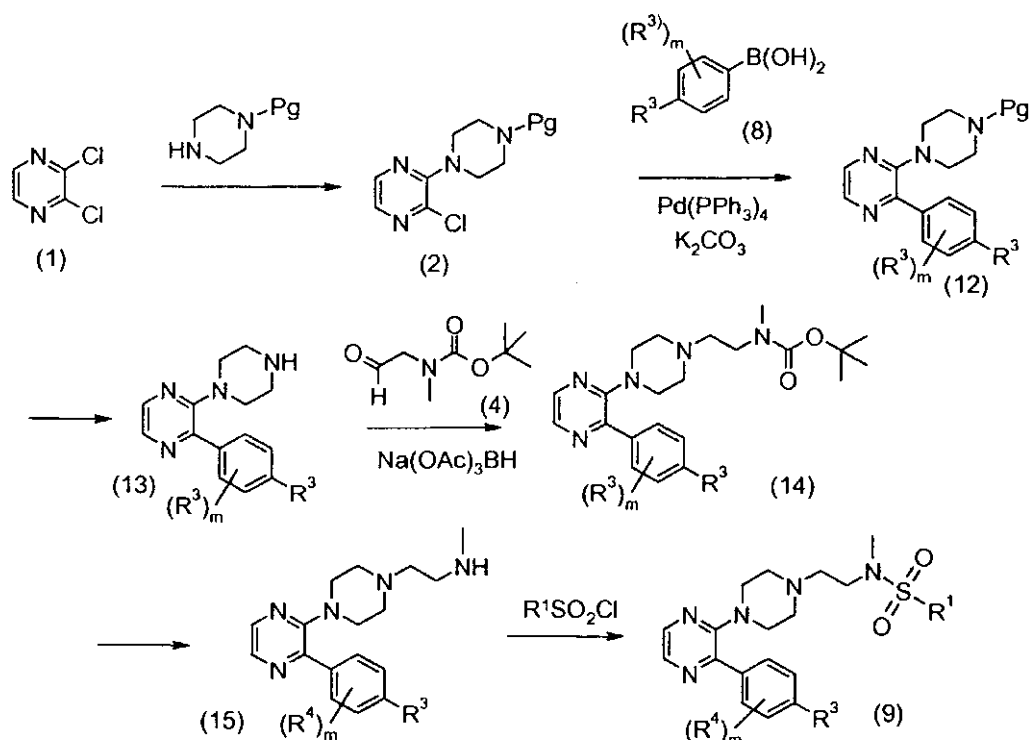
Esquema I



Aunque en la ilustración anterior (Esquema I) se usa ácido fenilborónico (8), se apreciará que podrían usarse otros reactivos para obtener los productos (9) (por ejemplo, estannatos de fenilo, zincatos de fenilo, o compuestos de Grignard de fenilo con un catalizador adecuado). Análogamente, se pueden usar una variedad de grupos protectores de N, junto con métodos de desprotección adecuados, como se apreciará fácilmente en la técnica. Entre los ejemplos de grupos protectores figuran, no limitativamente, acetilo, bencilo, benciloxicarbonilo o etoxicarbonilo. El químico experto apreciará también que las reacciones anteriores son susceptibles de una diversidad de disolventes y condiciones de reacción y que las condiciones óptimas dependerán del compuesto particular que se sintetiza.

- 5
- 10 El orden de las etapas de acoplamiento del Esquema I puede alterarse si se desea como, por ejemplo, como se describe en el Esquema II. Así, la piperazina N-protégida (2) se puede acoplar primeramente con los ácidos borónicos (etc) para que resulte (12). Éste se puede luego desproteger y someter a aminación reductora con (4), seguida finalmente por la desprotección y acilación para obtener los productos deseados (9) como antes.

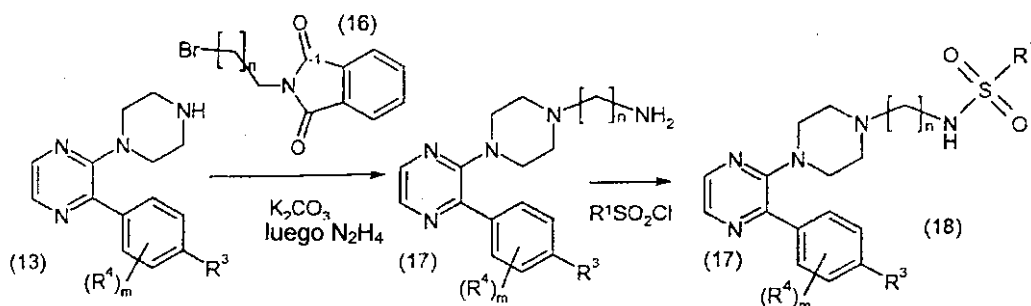
Esquema II



Los correspondientes compuestos en los que R^2 es hidrógeno se pueden preparar como se describe en el Esquema III. Así, las aminas desprotegidas (13) se alquilán con N-bromoalquilfitalimidias (16). Posterior tratamiento de eliminación de hidrazina proporciona las aminas libres (17) que luego se acilan con los agentes de acilación deseados, obteniéndose los productos deseados (18).

5

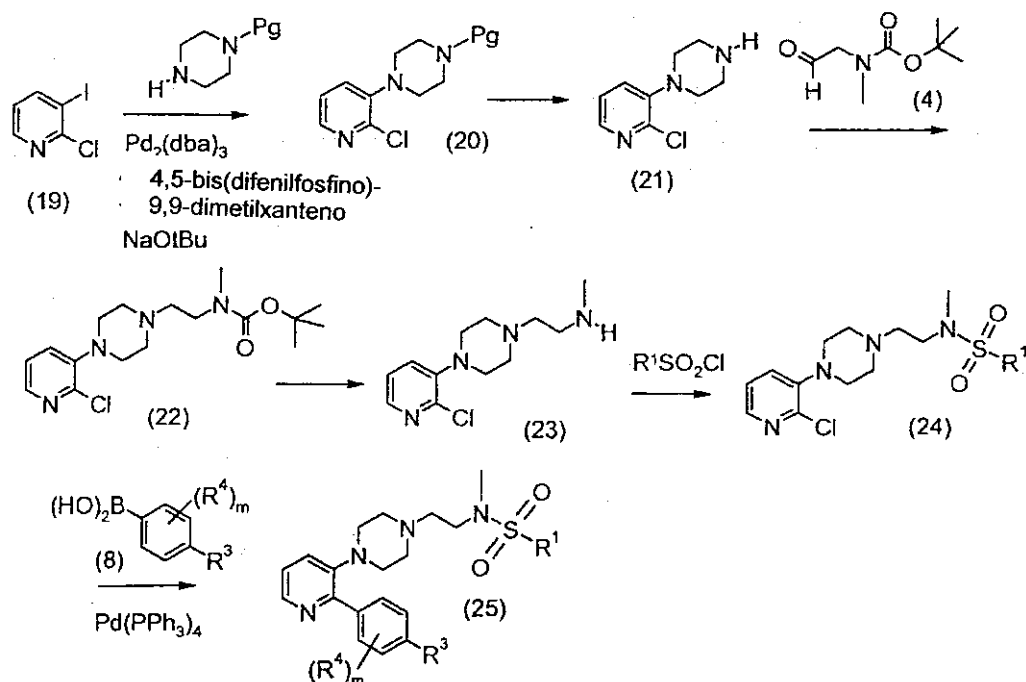
Esquema III



De manera similar, se pueden sintetizar las correspondientes moléculas diana de piridilo (25) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV. Así, se acopla 2-cloro-3-yodo-piridina (19) con una piperazina mono-N-protegida en presencia de un catalizador de paladio adecuado para que resulte la correspondiente 2-cloro-3-piperazinopiridina N-protegida (20). A esto sigue la desprotección a (21) y una reacción de aminación reductora con aldehído (4) obteniéndose la amina protegida (22). La desprotección a la amina (23) y la acilación con el cloruro de sulfonilo apropiado proporcionan las sulfonamidas (24). Finalmente, el acoplamiento de Suzuki con el ácido fenilborónico apropiadamente sustituido (8) da los compuestos de piridilo deseados (25).

10

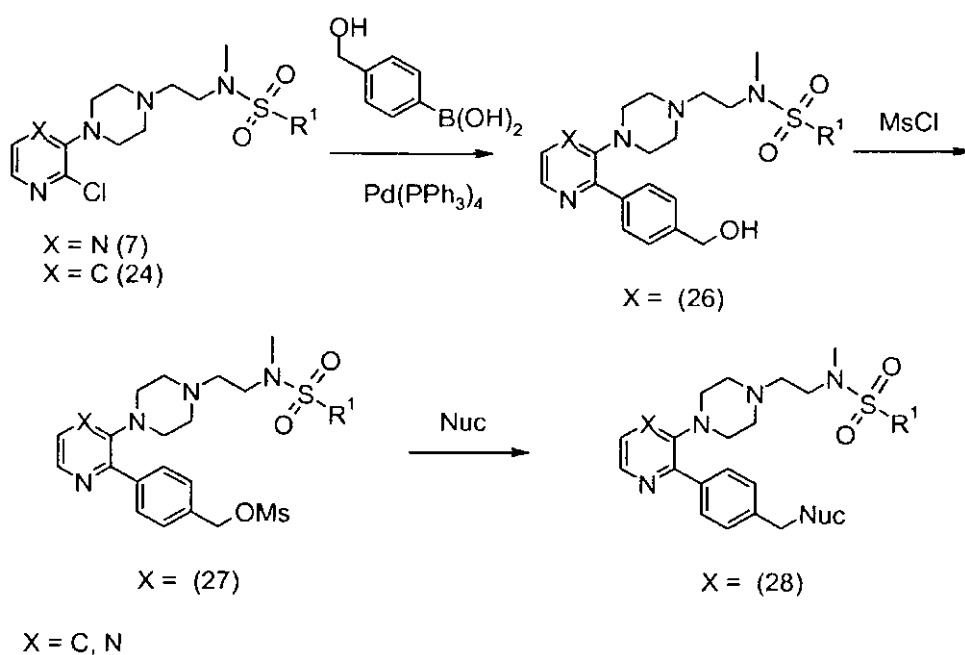
Esquema IV



Aunque se usa un ácido fenilborónico (8) en la anterior ilustración, se apreciará que también se pueden usar otros reactivos que fenilan (por ejemplo, estannatos de fenilo, zincatos de fenilo, o reactivos de Grignard de fenilo con catalizadores apropiados).

5 Además, se pueden preparar compuestos en los que R^3 es de acuerdo con el Esquema V:

Esquema V



Así, el producto de la reacción de Suzuki entre (7) o (24) con ácido 4-hidroximetil-borónico da los productos (26: $\text{X} = \text{N}$ o C , respectivamente). La posterior metilación y el desplazamiento de $\text{S}_{\text{N}}2$ con nucleófilos adecuados dan las

moléculas diana (28: X = N o C, respectivamente).

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos son ilustrativas de procedimientos útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención. Los nombres de muchos de los compuestos ilustrados en las preparaciones y ejemplos se proporcionan de estructuras establecidas con software ChemiDraw®, versión 7.0 o Autonom 2000 para ISIS/Draw.

5 **Preparación 1:** Éster de t-butilo del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico

Se carga un matraz de fondo redondo, de 2 l, de 3 bocas, con 2,3-dicloropirazina (78,7 g, 0,532 mol), éster de t-butilo del ácido piperazina-1-carboxílico (100 g, 0,537 mol), carbonato potásico (88,2 g, 0,638 mol) y seguidamente con N,N-dimetilacetamida (0,780 l) y la suspensión resultante se calienta a 110°C bajo nitrógeno agitando vigorosamente. Se enfría a temperatura ambiente, se añade agua (0,390 l) y t-butil metil éter (0,390 l) y se agita la mezcla durante 60 min. Se deja de agitar y se separan las capas. La capa orgánica se lava con agua (2 x 200 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose la preparación del título como un jarabe amarillo (145 g, rend. 91%).

10 **Preparación 2:** 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

A una solución de éster de t-butilo del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2]bipirazinil-4-carboxílico (10 g, 33,4 mmol, 1 equiv) en 1,4-dioxano (160 ml) se añade una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (80 ml, 0,3 mmol, 10 equiv) y se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye con DCM (600 ml) luego se basifica con solución acuosa de hidróxido sódico al 50%. Se añade agua (100 ml), se separan las capas y la acuosa se somete dos veces a extracción con DCM (200 ml). Se combinan los extractos orgánicos, la combinación se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca (sulfato magnésico), se filtra y se concentra, obteniéndose 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo como un aceite viscoso que solidifica en reposo (6,39 g, 96%). EM (ES): m/z = 199,1, 201,1 [M+H]⁺.

15 **Preparación 3:** Dihidrocloruro de 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazina

Se carga un reactor con 2,3-dicloropirazina (73,6 g, 0,497 mol, 1,0 equiv), éster de t-butilo del ácido piperazina-1-carboxílico (101,9 g, 0,547 mol, 1,1 equiv) y carbonato potásico en polvo (164,8 g, 1,19 mol, 2,4 equiv). Se añade N,N-dimetilacetamida (1,1 l) y se calienta a 110°C durante 5 h bajo nitrógeno. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añade ácido 4-fluorofenilborónico (83,4 g, 0,596 mol, 1 equiv), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (2,87 g, 2,5 mmol, 0,005 equiv) y agua (442 ml). Se calienta la mezcla de reacción a 110°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Se enfría la mezcla de reacción a 60°C y se diluye con agua (800 ml) y metil t-butil éter (1,0 l). Se enfría a temperatura ambiente y se separan las capas resultantes. Se lava la capa orgánica con 200 ml de agua, se separan las capas y se concentra, obteniéndose 3-(4-fluorofenil)-2-[4-(t-butiloxicarbonil)piperazin-1-il]pirazina como un sólido amarillo claro que se utiliza en la siguiente etapa sin purificarlo.

La 3-(4-fluorofenil)-2-[4-(t-butiloxicarbonil)piperazin-1-il]pirazina en bruto se carga en un reactor junto con n-butanol (1,67 l) y tolueno (99 ml). La mezcla de reacción se calienta a 60°C y se añade a la mezcla de reacción a gotas una solución de HCl en butanol (835 ml, preparada añadiendo 2,33 moles de cloruro de acetilo a 668 ml de n-butanol a 0°C) in situ. Después de finalizada la adición, se agita a 60°C durante 2 h y se enfría a temperatura ambiente. Se agitan los sólidos resultantes a temperatura ambiente, se filtran, se lavan con n-butanol (200 ml) y se secan durante la noche en un horno a 70°C, obteniéndose el intermedio del título como un sólido amarillo (148,95 g, rend. De 86% en las 4 etapas corregido por el n-butanol atrapado en los sólidos). EM (ES): m/z = 259 [M+H]⁺.

20 **Preparación 4:** Dihidrocloruro de 3'-(2-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

El intermedio del título se prepara esencialmente por los mismos procedimientos que para la Preparación 3 usando ácido 2-fluorofenil-borónico. EM (ES) m/z = 259 [M+H].

25 **Preparación 5:** Éster de t-butilo del ácido 3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico

Se disuelve éster de t-butilo del ácido 3-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (3,0 g, 10,1 mmol, 1 equiv) en 1,2-dimetoxietano (6 ml). Se añade ácido 4-metoximetil-benceno-borónico (2,01 g, 12,2 mmol, 1,2 equiv). Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,17 g, 1,01 mmol, 0,1 equiv) y seguidamente carbonato potásico (3,77 g, 23,7 mmol, 2,7 equiv). Se calienta la mezcla de reacción a 100°C durante 17 h. Se reparte la mezcla de reacción entre EtOAc y agua. Se separan las capas. Se somete a extracción con diclorometano la capa acuosa. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía en fase normal con 10-30% de EtOAc/hexano, obteniéndose la preparación del título (3,7 g, rend. 96%). CL EM (ES): m/z = 385,3 [M+H].

Preparación 6: 3'-(4-metoximetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

Se disuelve éster de t-butilo del ácido 3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (3,72 g, 9,70 mmol) en diclorometano (25 ml). Se añade ácido trifluoroacético frío (30 ml, 44,2 g, 388 mmol, 40 equiv). Se agita durante 1 h. Se reparte la mezcla de reacción en bruto entre solución acuosa 5 N de NaOH y diclorometano. Se separan las capas (pH de la capa acuosa, 14). La capa acuosa se somete a extracción con diclorometano (2 x 50 ml). Se combinan las capas orgánicas, la combinación se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra, obteniéndose la preparación del título (2,76 g, rend. 100%). CL EM (ES): m/z = 285,0 [M+H].

Preparación 7: Éster de t-butilo del ácido metil-(2-oxo-etil)-carbámico

Se añade 2-metilaminoetanol 1,00 equiv, 1,24 mol, 93,44 g) a cloroformo (6,23 mol, 744 g) bajo atmósfera de nitrógeno y se enfría a aproximadamente 5°C. Se añade a gotas una solución de dicarbonato de di-t-butilo (1,24 mol, 280 ml) en cloroformo (200 ml) manteniendo la mezcla de reacción enfriada a aproximadamente 5°C. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra, obteniéndose el éster de t-butilo del ácido (2-hidroxi-etil)-metil-carbámico (230 g) como un aceite transparente.

Se combinan bajo atmósfera de nitrógeno diclorometano (37,91 mol, 2,43 l), dimetilsulfóxido (7,30 mol, 518,4 ml), trietilamina (1,85 mol, 257,7 ml) y éster de t-butilo del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico (924,5 mmol, 162,0 g). Se añade en etapas complejo de trióxido de azufre-piridina (1,849 mol, 300,3 g) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 20°C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añade 1,0 l de agua, se separa la capa orgánica, se lava con ácido cítrico al 10% en agua (800 ml), agua y salmuera. Se concentra y se hace pasar a través de un lecho corto de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexanos. Se añade tolueno (200 ml) y se concentra, obteniéndose el intermedio del título (rend 62,45%, 100 g).

Preparación 8: Éster de t-butilo del ácido {2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-carbámico

Se disuelve 3'-(4-metoximetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (1,76 g, 6,2 mmol, 1 equiv) en 1,2-diclorometano (20 ml). Se añade éster de t-butilo del ácido metil-(2-oxo-etil)carbámico (1,13 g, 6,51 mmol, 1,05 equiv). Se añade triacetoxiborohidruro sódico (1,97 g, 9,3 mmol, 1,5 equiv). Se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se reparte la mezcla de reacción entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y diclorometano. Se separan las capas. La capa orgánica se somete a extracción con diclorometano (2 x 100 ml). Se combinan las capas orgánicas la combinación se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía en fase normal con EtOAc al 30%/hexano-EtOAc al 100%, obteniéndose la preparación del título (1,01 g, rend 37%). EM (lazo): m/z = 442,3 [M+H].

Preparación 9: {2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amina

Se disuelve éster de t-butilo del ácido {2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-carbámico (1,01 g, 2,3 mmol) en diclorometano (20 ml). Se añade ácido tricloroacético (10,5 g, 7,1 ml, 92 mmol, 40 equiv). Se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se reparte la mezcla de reacción entre NaOH acuoso 5 N (pH de la capa acuosa = 14) y diclorometano. Se separan las capas. La capa acuosa se somete a extracción con diclorometano (2 x 50 ml). Se combinan las capas orgánicas y la combinación se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra, obteniéndose la preparación del título (0,76 g, rend 97%). EM (lazo): m/z = 342,3 [M+H].

Preparación 10: Éster de t-butilo del ácido {2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-carbámico

Se disuelve 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (2,5 g, 9,7 mmol, 1 equiv) en 1,2-diclorometano (20 ml). Se añade éster de t-butilo del ácido metil-(2-oxo-etil)-carbámico (1,77 g, 10,19 mmol, 1,05 equiv). Se añade triacetoxiborohidruro sódico (3,10 g, 14,6 mmol, 1,5 equiv). Se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se reparte entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y diclorometano. Se separan las capas. La capa orgánica se somete a extracción con diclorometano (2 x 100 ml). Se combinan las capas orgánicas, la combinación se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía en fase normal con 30% de EtOAc/hexano-100 de EtOAc, obteniéndose la preparación del título (3,8 g, rend 97%). EM (lazo): m/z = 416,3 [M+H].

Preparación 11: {2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amina

Se disuelve éster de t-butilo del ácido {2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-carbámico (3,8 g, 9,16 mmol, 1 equiv) en diclorometano (20 ml). Se añade ácido trifluoroacético (41,2 g, 27,8 ml, 366,4 mmol, 40 equiv). Se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se reparte la mezcla de reacción entre NaOH acuoso 5 N (pH de la capa acuosa = 14) y diclorometano. Se separan las capas. La capa acuosa se somete a extracción con diclorometano (2 x 50 ml). Se combinan las capas orgánicas, la combinación se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra, obteniéndose la preparación del título (3,04 g, rend 100%). EM (lazo): m/z = 316,3 [M+H].

Preparación 12: {2-[3'-(2-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amina

El intermedio del título se prepara usando esencialmente los mismos métodos de las Preparaciones 10 y 11 usando dihidrocloruro de 3'-(2-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina.

Preparación 13: 2-[3'-(4-fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etilamina

5 Se disuelven 3-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (1,00 g, 3,87 mmol), N-(3-bromoetil)ftalimida (3,87 mmol) y carbonato potásico (0,536 g, 3,87 mmol) en acetona (33 ml). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 18 h. Se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se disuelve en diclorometano y se lava con agua y seguidamente con solución acuosa saturada de NaCl. La combinación de las capas acuosas se somete a extracción con diclorometano, se seca (sulfato magnésico), se filtra, se concentra y se purifica (cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol:diclorometano 0:100 a 10:90, obteniéndose 2-[3-[3'-(4-fluorofenil)-2,3,5,6-

10 tetrahidro[1,2']bipirazinil-4-il]isoindol-1,3-diona.

Se disuelve 2-[3-[3'-(4-fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro[1,2']bipirazinil-4-il]isoindol-1,3-diona en etanol (80 ml). Se añade hidrato de hidrazina (0,793 g, 15,8 mmol) y se mantiene a reflujo durante 18 h. Se enfría a temperatura ambiente y se filtra, lavando con etanol. Se concentra y se añade NaOH 1 N (100 ml) y se agita a temperatura ambiente durante

15 5 min. Se somete a extracción la fase acuosa tres veces con dietil éter y se lava la combinación de las capas orgánicas una vez con solución acuosa saturada de NaCl, se seca (sulfato magnésico), se filtra, se concentra y se purifica (cromatografía SCX), obteniéndose la preparación del título (503 mg, rend. 90%). EM (ES): m/z = 302 [M+H]⁺.

Preparación 14: N-{2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-2-oxo-etil}-N-metil-bencenosulfonamida

20 Se disuelve ácido (bencenosulfonil)-metil-amino)-acético (0,150 g, 0,654 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añade hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,08 g, 0,595 mmol) y seguidamente hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,114 g, 0,595 mmol). Se añade 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,154 g, 0,595 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h, Se añade diclorometano y agua y se separan las capas. Se somete tres veces a extracción con diclorometano la capa acuosa. La combinación de las capas orgánicas se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose un residuo. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50-100%, obteniéndose la preparación del título (193 g, rend. 69%). EM (ES): m/z = 470 [M+H]⁺.

25

Preparación 15: Dihidrocloruro de [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-metilamina

30 Se añade éster de t-butilo del ácido metil-(2-oxo-etil)-carbámico (27,69 mmol, 4,80 g) y 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina (25,17 mmol, 5,00 g) a 1,2-dicloroetano (50,0 ml) en hielo. Se añade triacetoxiborohidruro sódico (32,7 mmol, 6,93 g) en 3 porciones. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se apaga la reacción con agua, se separa la capa orgánica y se concentra. Se lava en hexanos y se filtra, obteniéndose el éster de t-butilo del ácido [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)etil]-metil-carbámico como un aceite transparente.

35

Se enfría una solución de metanol a 5°C. Se añade a gotas cloruro de acetilo (5 equiv) y se agita la mezcla de reacción durante 10 min. Se disuelve el éster de t-butilo del ácido [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)etil]-metil-carbámico y se añade en una porción a la solución de metanol. Se agita a temperatura ambiente durante 2 h la solución homogénea. Se filtra el sólido resultante y se seca en horno de vacío, obteniéndose el intermedio del título como la sal hidrocloreto. Se recristaliza en etanol/metanol (10:1).

40

Preparación 16: N-[2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-N-metil-bencenosulfonamida

Se disuelve la sal dihidrocloruro de [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-metilamina (2,0 g, 6,09 mmol) en diclorometano (50 ml). Se añade trietilamina (3,39 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (854 µl, 6,69 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade diclorometano y solución acuosa 1 N de HCl. Se separa la capa orgánica y se somete a extracción 2 veces con diclorometano. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se seca (sulfato magnésico), se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía SCX y seguidamente por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 100:0 a 0.100), obteniéndose la preparación del título (1,88 g, 78%). EM (ES): m/z = 396 [M+H]⁺.

45

Preparación 17: [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-N-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

50 Se añade trietilamina (0,852 ml, 6,116 mmol) a una solución en agitación de [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-metil-amina (0,500 g, 1,529 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añade cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo (0,331 g, 1,834 mmol) a temperatura ambiente. Se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye con diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separa la capa acuosa y se somete

a extracción con diclorometano. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El material resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:acetona 6:4 a 4:6, obteniéndose la preparación del título (0,514 g, rend. 84%). EM (ES): $m/z = 400 [M+H]^+$.

5 **Preparación 18:** Éster 4-(4-{2-[metil-1-(metil-1H-pirazol-4-sulfonil)amino]-etil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il-bencílico del ácido metanosulfónico

Se añade trietilamina (0,653 mmol, 0,091 ml) a una solución en agitación de [2-(3'-(4-hidroximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (0,594 mmol, 0,280 g) en diclorometano seco (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añade cloruro de metanosulfonilo (0,653 mmol, 0,051 ml). Se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Se diluye con diclorometano y salmuera. Se separa la capa acuosa y se somete a extracción con diclorometano. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad, obteniéndose la preparación del título (0,330 g, en bruto). El material se usa sin purificarlo.

10 **Preparación 19:** [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiperazinil-4-il)-etil]-metil-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico

15 Se disuelve la sal hidrocloreto de de [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-metilamina (0,5 g, 1,29 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfría en baño de hielo. Se añade trietilamina (0,90 ml, 6,64 mmol) y luego cloruro de 1,3-dimetil-pirazol-4-sulfonilo (250 mg, 1,29 mmol). Se elimina el baño de hielo y se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. La fase orgánica se lava con bicarbonato sódico acuoso, salmuera y agua. Se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se purifica por cromatografía eluyendo con hexanos:acetona 1:2, obteniéndose la preparación del título (535 mg, rend. 100%) como una espuma blanca. EM (ES): $m/z = 414 [M+H]^+$.

20 **Preparación 20:** [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiperazinil-4-il)-etil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

25 Se disuelve sal hidrocloreto de [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiperazinil-4-il)-etil]-metilamina (1,0 g, 2,57 mmol) en diclorometano(20 ml) y se enfría en baño de hielo. Se añade trietilamina (1,79 ml, 12,87 mmol) y luego cloruro de 1-metilpirazol-4-sulfonilo (465 mg, 2,57 mmol). Se quita el baño de hielo, se deja que se caliente a temperatura ambiente y se agita durante 20 h. La combinación de capas orgánicas se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico, salmuera y agua. Se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se purifica por cromatografía eluyendo con hexanos:acetona 1:2, obteniéndose el compuesto del título (1,1 g, rend.97%) como una espuma blanca. EM (ES): $m/z = 400 [M+H]^+$.

30 **Preparación 21:** [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiperazinil-4-il)-etil]-metil-amida del ácido piridin-3-sulfónico

Se añade trietilamina (0,426 ml, 3,058 mmol) a una solución en agitación de [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiperazinil-4-il)-etil]-metil-amina (0,200 g, 0,612 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añade la sal hidrocloreto de cloruro de piridin-3-sulfonilo (0,157 g, 0,734 mmol) a temperatura ambiente. Se agita a temperatura ambiente durante 20 min. Se diluye con diclorometano y bicarbonato sódico acuoso. Se separa la fracción acuosa y se somete a extracción con diclorometano. Se combinan las fracciones orgánicas, la combinación se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El material resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:acetona 4:1, obteniéndose la preparación del título (0,220, rend. 91%). EM ES: $m/z = 397 [M+H]^+$.

35 **Preparación 22:** [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiperazinil-4-il)-etil]-metil-amida del ácido piridin-2-sulfónico

40 El compuesto del título se prepara usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en la Preparación 21, usando cloruro de piridin-2-sulfonilo (rend. 69%).

Preparación 23: Éster de t-butilo del ácido 4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

45 Se disuelve 2-cloro-3-yodopiridina (2,0 g, 8,37 mmol) en tolueno (7 ml). Se añade éster t-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (1,2 g, 6,4 mmol) y seguidamente tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,12 g, 0,13 mmol), 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,23 g, 0,39 mmol) y t-butóxido sódico (0,93 g, 9,7 mmol). Se calienta a 100°C durante 3,5 h. Se concentra y el residuo se reparte entre EtOAc y agua. La fase acuosa se somete dos veces a extracción con acetato de etilo. Se lava con salmuera la combinación de capas orgánicas. Se secan los extractos (sulfato sódico), se filtra, se concentra y se purifica (cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexanos 0:100 a 20:80), obteniéndose la preparación del título (95%). EM (ES): $m/z = 298 [M+H]^+$.

Preparación 24: Sal hidrocloreto de 1-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazina

Se disuelve éster de t-butilo del ácido 4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (8,300 g, 27,872 mmol) en diclorometano (200 ml). Se añade lentamente HCl 4 N en dioxano (42 ml). Se agita a temperatura ambiente durante 8 h. El sólido resultante se concentra y lava con dietil éter, obteniéndose la preparación del título (7,500 g, rend. 99%). EM (ES): $m/z = 198 [M+H]^+$.

5 **Preparación 25:** Éster de t-butilo del ácido {2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-etil]-metil-carbámico

Se convierte la sal hidrocloreto de 1-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazina (5,800 g) en la base libre haciéndola pasar a través de resina SCX (columna, 15 g) eluyendo con diclorometano, metanol y luego amoniaco 2 N en metanol. Se concentran las fracciones apropiadas, obteniéndose la base libre (4,3 g). La base libre (21,754 mmol, 4,300 g) se disuelve en 1,2-dicloroetano seco (100 ml) y se añade éster de t-butilo del ácido metil-(2-oxo-etil-carbámico (5,652 g, 32,631 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se enfría a 0°C y se agita durante 5 min. Se añade lentamente triacetoxiborohidruro sódico (43,508 mmol, 9,221 g) a 0°C, se deja que la mezcla de reacción se caliente gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se concentra y se diluye con acetato de etilo. Se añade salmuera lentamente. Se separan las fases y la fase acuosa se somete a extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, la combinación se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El material resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos:acetona 1:1, obteniéndose la preparación del título (4,960 g, rend. 64%). EM (ES): $m/z = 355 [M+H]^+$.

15 **Preparación 26:** Sal hidrocloreto de {2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-metil-amina

Se disuelve éster de t-butilo del ácido {2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-etil]-metil-carbámico (4,900 g, 13,807 mmol) en diclorometano (100 ml). Se añade lentamente HCl 4 N en dioxano (20,711 ml, 82,845 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra y el sólido resultante se lava con dietil éter, obteniéndose la preparación del título (7,500 g, rend. 99%). EM (ES): $m/z = 255 [M+H]^+$.

20 **Preparación 27:** N-{2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-4-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida

Se añade trietilamina (0,850 ml, 6,103 mmol) a una solución en agitación de la sal hidrocloreto de {2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-metil-amina (2,000 g, 6,103 mmol) en diclorometano (10 ml). Se agita a temperatura ambiente durante 5 min. Se añade cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo (0,356 g, 1,831 mmol) a temperatura ambiente. Se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye con diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separan las fases y la fase acuosa se somete a extracción con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas y la combinación se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El material resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos:acetona 1:1, obteniéndose la preparación del título (0,525 g, rend. 83%). EM (ES): $m/z = 413 [M+H]^+$.

30 **Preparación 28:** {2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazinil-1-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

Se añade trietilamina (3,403 ml, 24,414 mmol) a una solución en agitación de hidrocloreto de {2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-metil-amina (2,000 g, 6,103 mmol) en diclorometano (100 ml). Se añade cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo (1,102 g, 6,103 mmol) a temperatura ambiente. Se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluye con diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separan las fases y la fase acuosa se somete a extracción con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas y la combinación se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El material resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:acetona 1:1, obteniéndose la preparación del título (1,600 g, rend. 66%). EM (ES): $m/z = 399 [M+H]^+$.

40 **Preparación 29:** Cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo

Se añade a gotas 1-metil-1H-pirazol (100 g, 1,18 mol) a ácido clorosulfónico (325 ml, 4,64 mol) agitando a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se calienta la mezcla de reacción a 110°C durante 3 h. Se enfría a temperatura ambiente, luego se vierte cuidadosamente en hielo machacado mientras que se agita. Se recupera por filtración en vacío el sólido blanco resultante, se lava con agua y se seca en vacío. El material resultante (72,2 g, 33%) se usa sin purificarlo.

45 **Preparación 30:** (2,2-dimetoxi-etil)-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

Se enfría una solución de metilaminoacetaldehído dimetil acetal (22,5 ml, 0,18 mol) y trietilamina (26,5 ml, 0,19 mol) a 0°C en CH₂Cl₂ y luego se añade a gotas una solución de cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo (30 g, 0,17 mol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se diluye con CH₂Cl₂ (500 ml) y se lava con agua. La combinación de capas orgánicas se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El aceite resultante se somete a alto vacío y en dos horas se forma un sólido blancuzco que se usa sin purificarlo (38,22 g, 87%).

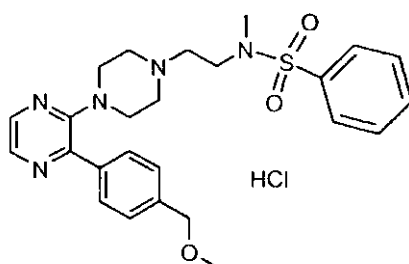
50

Preparación 31: Metil-(2-oxo-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

Se trata una solución de (2,2-dimetoxi-etil)-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (12,16 g, 46,18 mmol) en CH₂Cl₂ con HCl 1,0 M (10 ml). Se agita a reflujo la mezcla resultante durante 1 h, luego se trata con HCl 5,0 M (50 ml) y se mantiene a reflujo durante otras 2 h. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se somete a extracción con EtOAc y CH₂Cl₂. Se combinan los extractos orgánicos y la combinación se seca sobre Na₂SO₄, se seca y se concentra, obteniéndose el intermedio como un aceite (8,96 g, 89,3%).

Alternativamente, se pone en suspensión (2,2-dimetoxi-etil)-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (1,0 equiv) en tolueno (5 volúmenes) y agua (0,5 volúmenes) y se añade ácido trifluoroacético manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. La solución resultante se deja en agitación al menos durante 8 h por debajo de 25°C y se ensaya en cuanto a la terminación de la reacción. Una vez que se ha estimado que la reacción es completa, se concentra la solución obteniéndose un aceite. El aceite resultante se disuelve en salmuera (7,5 volúmenes) y agua (2,5 volúmenes). Se añade en porciones carbonato potásico para mantener la temperatura por debajo de 25°C hasta que se alcanza un pH de 7,5. La mezcla de reacción se lava luego con cloruro de metileno (3 x 10 volúmenes) y la combinación de capas orgánicas se seca sobre sulfato sódico (200% en peso). Luego se filtra la suspensión y la torta de filtración se lava con cloruro de metileno (2 x 3 volúmenes). El filtrado resultante se mantiene en vacío durante 24 h para concentrar la preparación del título, obteniéndose un aceite ambarino viscoso (rend. 92%).

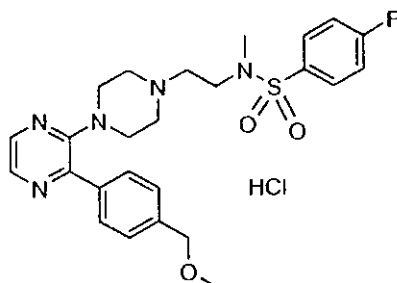
Ejemplo 1: Hidrocloruro de N-{2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-N-metil-bencenosulfonamida



Se disuelve cloruro de bencenosulfonilo (0,087 g, 0,49 mmol, 1,1 equiv) en diclorometano (4 ml). Se añade {2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-N-metil-amina (0,150 g, 0,440 mmol, 1 equiv). Se añade morfolina unida a polímero (0,201 g, 0,490 mmol, 1,1 equiv). Se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se purifica por cromatografía SCX (columna lavada con metanol y sometida a extracción con NH₃ 7 N/MeOH), obteniéndose la base libre del compuesto del título (0,202 g, rend. 95%). EM (ES): m/z = 482,3 [M+H].

Se disuelve la base libre (0,202 g, 0,42 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y agua (4 ml). Se añade HCl acuoso 1 N (1 equiv, 0,42 mmol, 0,42 ml) y se agita durante 5 min. Se liofiliza, obteniéndose el compuesto del título (0,214 g, rend. 98%). CL EM(ES): m/z = 482,3 [M+H].

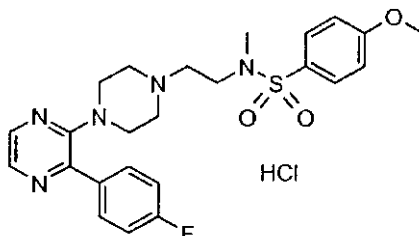
Ejemplo 2: Hidrocloruro de 4-fluoro-N-{2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-N-metil-bencenosulfonamida



Se disuelve cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo (0,095 g, 0,49 mmol, 1,1 equiv) en diclorometano (4 ml). Se añade {2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amina (0,150 g, 0,440 mmol, 1 equiv). Se añade morfolina unida a polímero (0,201 g, 0,490 mmol, 1,1 equiv). Se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se purifica por cromatografía SCX (columna lavada con metanol y sometida a extracción con NH₃ 7N/MeOH), obteniéndose la base libre del compuesto del título (0,202 g, rend. 95%). CL EM (lazo): m/z = 500 [M+H].

Se disuelve la base libre (0,202 g, 0,42 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y agua (4 ml). Se añade HCl acuoso 1 N (1 equiv, 0,44 mmol, 0,44 ml) y se agita durante 5 min. Se liofiliza, obteniéndose el compuesto del título (0,232 g, rend. 98%). CL EM(ES): $m/z = 500,3$ [M+H].

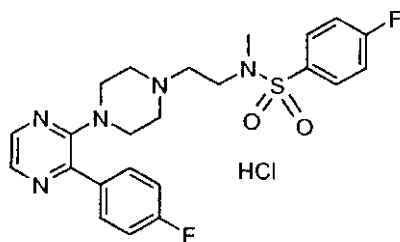
- 5 **Ejemplo 3:** Hidrocloruro de N-{2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-4-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida



- 10 Se disuelve cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo (0,110 g, 0,530 mmol, 1,1 equiv) en diclorometano (4 ml). Se añade {2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amina (0,150 g, 0,480 mmol, 1 equiv). Se añade morfolina unida a polímero (0,220 g, 0,530 mmol, 1,1 equiv). Se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se purifica por cromatografía SCX (columna lavada con metanol y sometida a extracción con NH_3 7N/MeOH), obteniéndose la base libre del compuesto del título (0,187 g, rend. 80%). CL EM (lazo): $m/z = 486$ [M+H].

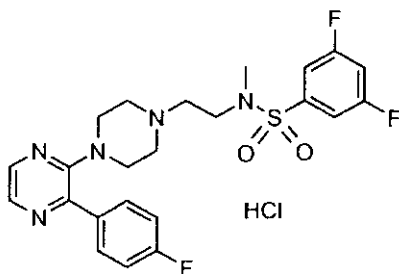
- 15 Se disuelve la base libre (0,187 g, 0,39 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y agua (4 ml). Se añade HCl acuoso 1 N (1 equiv, 0,39 mmol, 0,39 ml) y se agita durante 5 min y se liofiliza, obteniéndose el compuesto del título (0,192 g, rend. 95%). CL EM(ES): $m/z = 486,3$ [M+H].

Ejemplo 4: Hidrocloruro de 4-fluoro-N-{2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-N-metil-bencenosulfonamida



- 20 El compuesto del título se prepara esencialmente de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 3 usando cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo (base libre, rend. aprox. 77%, 0,74 g). EM (lazo): $m/z = 474,0$ [M+H]; formación de la sal - rend 100%, 0,194 g. CL EM (ES): $m/z = 474,3$ [M+H].

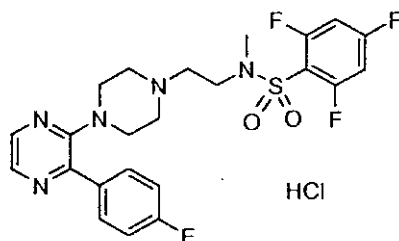
- 25 **Ejemplo 5:** Hidrocloruro de 3,5-difluoro-N-{2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-N-metil-bencenosulfonamida



El compuesto del título se prepara esencialmente de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 3, usando cloruro de 3,5-difluoro-bencenosulfonilo. Base libre rend 84%, 0,197 g. EM (lazo): $m/z = 492,0$ [M+H], formación de sal: rend 97%, 0,205 g. CL EM (ES): $m/z = 492,3$ [M+H].

Ejemplo 6: Hidrocloruro de 2,4,6-trifluoro-N-{2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-N-metil-bencenosulfonamida

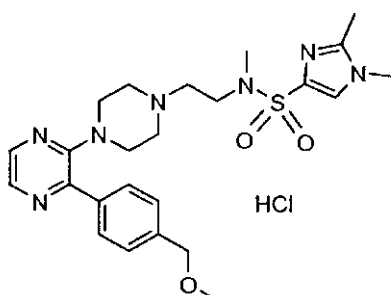
]



5 Se disuelve cloruro de 2,4,6-trifluoro-bencenosulfonilo (0,120 g, 0,530 mmol, 1,1 equiv) en diclorometano (4 ml). Se añade {2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amina (0,150 g, 0,440 mmol, 1 equiv). Se añade morfolina unida a polímero (0,220 g, 0,530 mmol, 1,1 equiv). Se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se purifica por cromatografía SCX (columna lavada con metanol y sometida a extracción con NH₃ 7N/MeOH), cromatografía en fase normal con MeOH/EtOAc 10-20% y cromatografía en fase inversa, obteniéndose la base libre (0,035 g, rend 14%). EM (lazo): m/z = 510,0 [M+H].

10 La base libre se convierte en sal hidrocloruro esencialmente como de describe en el Ejemplo 3, obteniéndose el compuesto del título (rend 86%, 0,032 g). CL EM (ES): m/z = 510,0 [M+H].

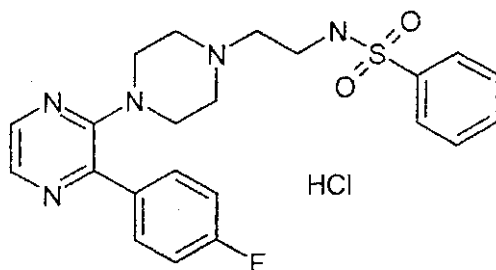
Ejemplo 7: Hidrocloruro de {2-[3'-(4-metoximetilfenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico



15 Se disuelve cloruro de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilo (0,100 g, 0,49 mmol, 1,1 equiv) en diclorometano (4 ml). Se añade morfolina unida a polímero (0,201 g, 0,490 mmol, 1,1 equiv). Se agita a temperatura ambiente durante 50 h. Se purifica por cromatografía SCX (columna lavada con MeOH y sometida a extracción con NH₃ 7N/MeOH), cromatografía en fase normal con 10-15% EtOAc/hexano, obteniéndose la base libre (0,063 g, rend 29%). EM (lazo): m/z = 500,0 [M+H].

20 La base libre se convierte en la sal hidrocloruro esencialmente como de describe en el Ejemplo 3, obteniéndose el compuesto del título.

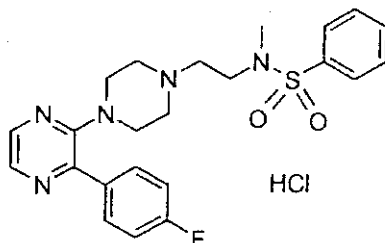
Ejemplo 8: Hidrocloruro de N-{2-[3'-(4-fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-bencenosulfonamida



- 5 Se disuelve 2-[3'-(4-fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etilamina (0,099 g, 0,329 mmol) en diclorometano (3 ml). Se añade morfolina unida a resina (0,145 g, 0,362 mmol) y se sacude a temperatura ambiente durante 10 min. Se añade cloruro de bencenosulfonilo (0,064 g, 0,362 mmol) y se sacude la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtra, se concentra y se purifica (cromatografía SCX, seguida de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol:diclorometano 0:100 a 10:90), obteniéndose la base libre del compuesto del título (109 mg, 75%). Se disuelve la base libre del compuesto del título (0,105 g, 0,238 mmol) en metanol y se añade una solución de cloruro amónico (0,013 g, 0,238 mmol) en un volumen mínimo de MeOH. Se sacude durante 18 h a temperatura ambiente y se concentra, obteniéndose el compuesto del título (114 g, 100%). EM (ES): $m/z = 442 [(M+H)^+]$.
- 10 Los compuestos de los Ejemplos 9-13 se pueden preparar esencialmente como se describe en el Ejemplo 8 usando la amina apropiada y cloruro de sulfonilo.

Ej.	Estructura	Compuesto	EM(ES) [M+H]
9		4-fluoro-N-(2-[3'-(4-fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil)-bencenosulfonamida	460
10		2-cloro-N-(2-[3'-(4-fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil)-bencenosulfonamida	476
11		[2-[3'-(4-fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil]-metilamida del ácido 6-cloropiridin-3-sulfónico	491
12		[2-[3'-(4-fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil] metilamida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico	474
13		[2-[3'-(4-fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil] metilamida del ácido tiofen-2-sulfónico	462

Ejemplo 14: Hidrocloruro de N-{2-[3'-(4-fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-N-metilbencenosulfonamida

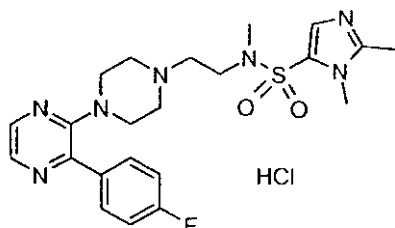


5

Se disuelve N-{2-[3'-(4-fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-2-oxoetil}-N-metilbencenosulfonamida (0,190 g, 0,405 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml). Se enfría la mezcla de reacción en baño de hielo y se añade el complejo de boranotetrahidrofurano 1 M (4,05 ml, 4,05 mmol) a gotas. Se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se apaga la mezcla de reacción con metanol y se concentra. Se disuelve en 1,2-diclorometano (8 ml) y se añade etilendiamina (400 l). Se mantiene a reflujo a 90°C durante 45 min y luego se enfría a temperatura ambiente. Se añade diclorometano y agua y se separan las capas. La capa acuosa se somete tres veces a extracción con diclorometano. Se combinan los extractos orgánicos y la combinación se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca (sulfato magnésico), se filtra, se concentra y se purifica (cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexanos 1:1 a 100:0), obteniéndose la base libre del compuesto del título (50 mg, rend 27%).

Se disuelve la base libre (0,045 g, 0,099 mmol) en metanol y se añade una solución de cloruro amónico (0,005 g, 0,099 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Se sacude durante 18 h a temperatura ambiente y se concentra, obteniéndose el compuesto del título (49 mg, rend 100%). EM (ES): m/z = 456 [M+H]⁺.

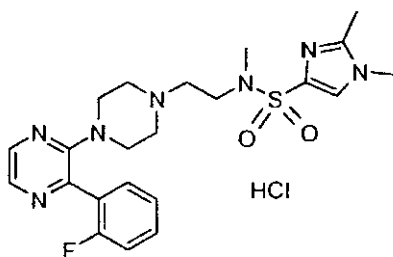
Ejemplo 15: Hidrocloruro de la {2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfónico



Se disuelve {2-[3'-(4-fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metilamina (0,111 g, 0,352 mmol) en diclorometano (4 ml). Se añade morfolina unida a resina (0,155 g, 0,387 mmol) y seguidamente cloruro de 1,2-dimetilimidazol-5-sulfonilo (0,075 g, 0,387 mmol) y se sacude a temperatura ambiente durante 72 h. Se filtra, se concentra y purifica (cromatografía SCX, seguida de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo 100:0 a 0:100, luego metanol:acetato de etilo 10:90, luego metanol:acetato de etilo 20:80), obteniéndose la base libre del compuesto del título (118 mg, 71%).

Se disuelve la base libre (0,115 g, 0,243 mmol) en metanol y se añade una solución de cloruro amónico (0,013 g, 0,243 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Se sacude durante 18 h a temperatura ambiente y se concentra, obteniéndose el compuesto del título (124 mg, rend 100%). EM (ES): m/z = 474 [M+H]⁺.

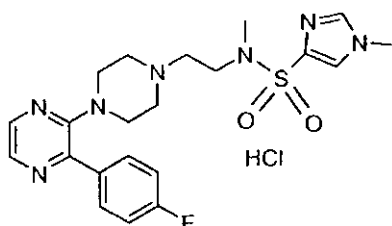
Ejemplo 16: Hidrocloruro de {2-[3'-(2-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico



5 Se disuelve {2-[3'-(2-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amina (0,059 g, 0,190 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añade metilamina (29 μ l, 0,209 mmol) y seguidamente cloruro de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilo (0,041 g, 0,209 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 72 h. Se concentra a presión reducida y se purifica (cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo 20:80 a 0:100, luego metanol:acetato de etilo 10:90, luego metanol:acetato de etilo 20:80), obteniéndose la base libre del compuesto del título (71 mg, 79%).

10 Se disuelve la base libre (0,069 g, 0,146 mmol) en metanol y se añade una solución de cloruro amónico (0,007 g, 0,146 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Se sacude durante 18 h a temperatura ambiente y se concentra, obteniéndose el compuesto del título (75 mg, rend 100%). EM (ES): $m/z = 474 [M+H]^+$.

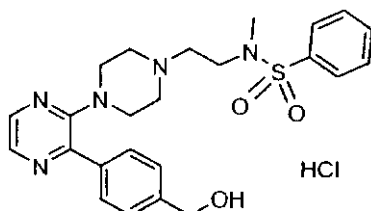
Ejemplo 17: Hidrocloruro de {2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico



15 Se disuelve {2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amina (0,032 g, 101 μ mol) en diclorometano (5 ml). Se añade trietilamina (16 μ l, 0,209 mmol) y seguidamente cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo (0,020 g, 0,112 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 72 h. Se concentra a presión reducida y se purifica (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo 20:80 a 0:100, luego metanol:acetato de etilo 10:90, luego metanol:acetato de etilo 20:80), obteniéndose el compuesto del título (23 mg, 50%).

20 Se disuelve la base libre (0,020 g, 0,044 mmol) en metanol y se añade una solución de cloruro amónico (0,002 g, 0,044 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Se sacude durante 18 h a temperatura ambiente y se concentra, obteniéndose el compuesto del título (22 mg, rend 100%). EM (ES): $m/z = 460 [M+H]^+$.

Ejemplo 18: Hidrocloruro de N-(2-[3'-(4-hidroximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil)-N-metil-bencenosulfonamida



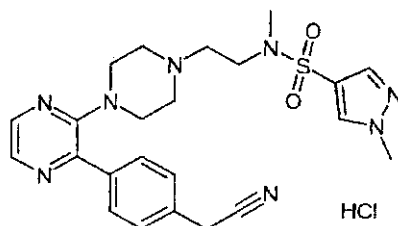
25 Se combinan N-(2-[3-(3-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-N-metil-bencenosulfonamida (0,300 g, 0,758 mmol), carbonato potásico (0,251 g, 1,82 mmol), ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico (0,138 g, 0,909 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,009 g, 0,008 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,5 ml). Se añade agua (760 μ l) y se hace reaccionar a reflujo durante 6 h. Se continúa calentando durante 18 h a 70°C. Se añade ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico (0,069 g, 0,56 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,009 g, 0,008 mmol) y se calienta a 115°C durante 6 h. Se continúa agitando a temperatura ambiente durante 72 h. Se añade diclorometano y

30

se lava con agua. La capa acuosa se somete a extracción tres veces con diclorometano. Se combinan las capas orgánica y la combinación se seca y purifica (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexanos 0:100 a 100:0), obteniéndose la base libre del compuesto del título (278 mg, 78%).

- 5 Se disuelve la base libre (0,268 g, 0,573 mmol) en acetonitrilo (688 μ l) y se añade solución acuosa 1 N de HCl (688 μ l, 0,688 mmol). Se sacude durante 15 min a temperatura ambiente. Se liofiliza, obteniéndose el compuesto del título (290 mg, 100%). EM (ES): $m/z = 468 [M+H]^+$.

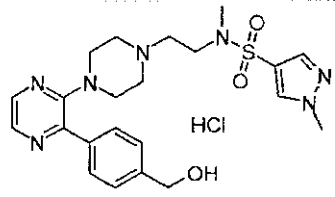
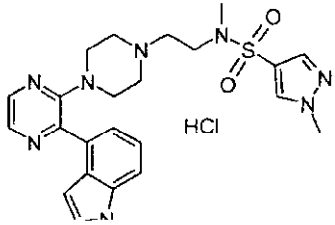
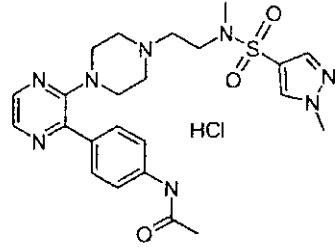
Ejemplo 19: Hidrocloruro de {2-[3'-(4-cianometil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

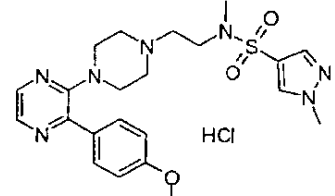
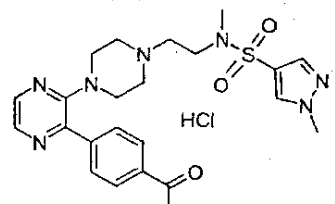


- 10 Se disuelve la [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil)-etil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (0,250 g, 0,625 mmol) en DMA-H₂O (o DME-H₂O) (6 ml, 3:1 v/v, previamente desgaseada con nitrógeno). Se añade ácido 4-cianometilfenilborónico (0,121 g, 0,750 mmol), carbonato potásico (0,207 g, 1,500 mmol) y tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,036 g, 0,031 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 110°C durante 18 h. Se enfría y se diluye con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se somete a extracción con acetato de etilo y se combinan las capas orgánicas. La combinación se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía SCX eluyendo con diclorometano:metanol 1:1, metanol y amoníaco 1N en metanol. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:acetona 1:1, obteniéndose la base libre del compuesto del título (0,214 g, rend. 71%).

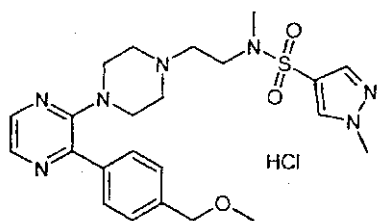
- 20 La sal hidrocloruro se prepara disolviendo la base libre (0,214 g) en acetonitrilo y añadiendo ácido clorhídrico acuoso 1N (0,489 ml, 0,489 mmol). Se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se eliminan los orgánicos y se liofiliza la porción acuosa restante, obteniéndose el compuesto del título (0,212 g). EM (ES): $m/z = 481 [M+H]^+$.

Los Ejemplos 20 a 24 se preparan esencialmente por los mismos procedimientos del Ejemplo 19 usando el ácido borónico o el éster boronato apropiado.

Ej.	Estructura	Compuesto	rend %	EM (ES) [M+H]
20		Hidrocloruro de {2-[3'-(4-hidroxi-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico	77	472
21		Hidrocloruro de {2-[3'-(1H-indol-4-il)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico	83	481
22		Hidrocloruro de N-[4-(4-{2-[metil-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-amino]-etil}-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il})-fenil]-acetamida	91	499

Ej.	Estructura	Compuesto	rend %	EM (ES) [M+H]
23		{2-[3'-(4-metoxi-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico	90	472
24		{2-[3'-(4-acetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico	90	484

Ejemplo 25: Hidrocloruro de {2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico



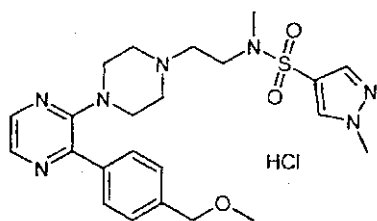
Se enfría una suspensión de dihidrocloruro de 3'-(4-metoximetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (23,62 g, 66,11 mmol) en 1,2-dicloroetano (500 ml) a 5°C. Se trata con NaOH 1,0 M (141 ml, 141 mmol), se separan las capas, las capas orgánicas se secan sobre Na₂SO₄, se filtra, luego se añade a una solución de metil-(2-oxo-etil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (17,66 g, 81,29 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 l). La mezcla de reacción se enfría a 5-10°C, se trata con triacetoxiborohidruro sódico, (29,50 g, 132,2 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se vuelve a enfriar la mezcla de reacción a 5°C, se trata con NaOH 5 M (200 ml) y se separan las capas resultantes. La capa acuosa se somete a extracción con CH₂Cl₂ (500 ml), se combinan las capas orgánicas, la combinación se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El material en bruto se disuelve en MeOH/EtOAc, se trata con carbón activo (50 g) a temperatura ambiente durante 1 h, luego se filtra a través de celita y se concentra, obteniéndose la base libre del compuesto del título como un aceite (29,8 g, 93%). Se enfría a 5°C EtOH anhidro (100 ml) y luego se añade gota a gota cloruro de acetilo (4,45 ml, 61,39 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min, luego se añade a gotas a una solución de la base libre indicada antes disuelta en EtOH anhidro (800 ml). Se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego se concentra en vacío a aproximadamente 20% del volumen original. Se trata el aceite/sólido resultante con EtOAc (1,5 l). Se recupera por filtración en vacío el sólido amarillo resultante y se seca en vacío, obteniéndose el compuesto de título (27,28 g, 85,2%). EM (ES): m/z = 486 [M+H]⁺.

Alternativamente, la base libre del compuesto del título se puede obtener como sigue. Se ponen en suspensión 3'-(4-metoximetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (1,0 equiv) y metil-(2-fenil)-oxo-etil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (1,1 equiv) en 2-metiltetrahidrofurano (10 volúmenes) y se agita durante al menos 30 min hasta formación completa de imina. Se añade la solución a una suspensión de triacetoxiborohidruro sódico (1,5 equiv) en 2-metiltetrahidrofurano (5 volúmenes) a modo de porciones para mantener la temperatura por debajo de 25°C. Se agita la suspensión resultante durante al menos 30 min, hasta que la reacción sea completa. Se añade hidróxido sódico 1N (10 volúmenes) manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. Se agita durante al menos 30 min, hasta que la reacción sea completa, dejando que las fases sedimenten durante al menos 30 min, y separando luego las fases. La capa orgánica se lava con NaOH 1 N (5 volúmenes) y agua (1 volumen). Se calienta la capa orgánica y se desplaza el disolvente con 2-propanol hasta que el volumen final de 2-propanol sea de 5 v olúmenes sobre la base de {2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico teórico. Se enfría la mezcla de reacción a 50°C a lo largo de al menos 30 min, y se siembra con cristales de {2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (1% en peso). Después de mantenimiento a 50°C durante al menos 60 min, se enfría la suspensión resultante a 20°C a lo largo de como mínimo 60 min. Se deja que la suspensión granule a 20°C durante al menos 60 min. Se lavan con 2-propanol (2 x 3 volúmenes) los sólidos resultantes. Se seca la torta a 50°C en vacío con una aportación de nitrógeno durante al menos 12 h, obteniéndose {2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico como un sólido amarillo pálido (rend 70%).

Ejemplo 26: Tartrato de {2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

Se ponen en suspensión en EtOH 2B3 (10 volúmenes) {2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (1,0 equiv) y ácido l-tartárico (0,95 equiv) y se calienta como mínimo 75°C durante al menos 60 min. Luego la suspensión resultante se enfría a 20°C a lo largo de al menos 90 min. Después de granular a 20°C durante al menos 60 min, se filtran los sólidos resultantes y se lavan con EtOH 2B3 (2 x 3 volúmenes). Luego se seca la torta a 50°C en vacío con una aportación de nitrógeno durante al menos 12 h. Se aísla el tartrato de {2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico como un sólido blancuzco (rend 92%) p.f. 161°C.

Ejemplo 27: Hidrocloruro de {2-[3'-(4-pirazol-1-ilmetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

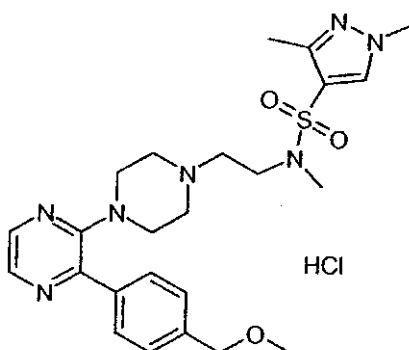


Se disuelve 1H-pirazol (2,401 mmol, 0,163 g) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añade hidruro sódico (2,401 mmol, 0,096 g, dispersión al 60% en aceite mineral). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade éster 4-(4-{2-metil-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-amino}-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3-il)benílico del ácido metanosulfónico (0,600 mmol, 0,330 g) como solución en dimetilformamida (5 ml). Se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye con agua y acetato de etilo. Se separan las fases y la fase acuosa se somete a extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y la combinación se lava con agua, salmuera, agua y luego salmuera. Se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:amoníaco 2N, en metanol 9:1, obteniéndose la base libre con impurezas minoritarias. La mezcla se filtra a través de resina SCX con diclorometano, diclorometano:metanol 1:1, metanol, y seguidamente con amoníaco 1N en metanol. Se combinan las fracciones con el producto deseado, se concentra y se hace pasar a través de un lecho corto de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 4:1, obteniéndose la base libre del compuesto del título (0,156 g). La sal hidroc্লoruro se prepara disolviendo la base libre en acetona (2 ml) y añadiendo luego con agitación HCl 1 M en éter (0,359 ml, 0,359 mmol). Se lava el precipitado resultante con dietil éter, obteniéndose el compuesto del título (0,160 g, rend 48%). EM (ES): m/z = 522 [M+H]⁺.

Los ejemplos 28 y 29 se preparan usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 27 usando 1H-1,2,3-triazol.

Ej.	Estructura	Compuesto	rend %	EM (ES) [M+H]
28		Hidroc্লoruro de metil-{2-[3'-(4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico	23	523
29		Hidroc্লoruro de metil-{2-[3'-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico	56	523

Ejemplo 30: Hidroc্লoruro de {2-[3'-(4-metoximetilfenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico

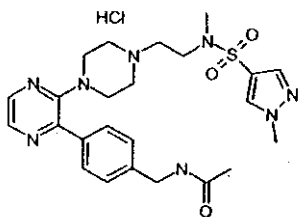


- 5 Se disuelve [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-metilamda del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (270 mg, 0,652 mmol) en DMA-H₂O (10 ml, 3:1 v/v, previamente desgaseado con nitrógeno). Se añade ácido 4-metoximetilfenilborónico (130 mg, 0,783 mmol), carbonato potásico (216 mg, 1,56 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (38 mg, 0,0326 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 110°C durante 18 h. Se enfría y se diluye con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se somete a extracción con acetato de etilo y se combinan las capas orgánicas. La combinación de fases orgánicas se lava con salmuera y se concentra. Se purifica por cromatografía, eluyendo con hexanos:acetona 1:2, obteniéndose la base libre del compuesto del título (182 mg, rend. 56%) como una espuma blanca.
- 10 La sal hidrocloreto se prepara disolviendo la base libre (182 mg) en acetonitrilo y añadiendo HCl acuoso 1N (0,401 ml, 0,401 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminan los disolventes orgánicos y se liofilizan las porciones acuosas restantes, obteniéndose el compuesto del título (rend 100%). EM (ES): m/z = 500 [M+H]⁺.

Los Ejemplos 31-33 se preparan usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 30 usando el ácido borónico apropiado.

Ej.	Estructura	Compuesto	rend %	EM(ES) [M+H]
31		Hidrocloreto de {2-[[3'-(4-ciano-metil-fenil)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil]-metil-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico	47	495
32		Hidrocloreto de {2-[[3'-(4-metoxi-fenil)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil]-metil-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico	75	486
33		Hidrocloreto de {2-[[3'-(4-hidroxi-metil-fenil)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil]-metil-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico	76	486

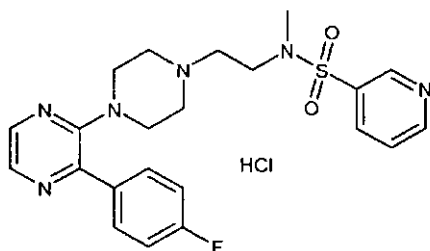
Ejemplo 34: Hidrocloruro de N-[4-(4-{2-[metil-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonil)-amino]-etil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-bencil]-acetamida



5 Se disuelve [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-1,2']bipirazinil-4-il)-etil]metilamida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (200 mg, 0,483 mmol) en DMA-H₂O (10 ml, 3:1 v/v, desgaseado con nitrógeno). Se añade ácido 4-acetamidofenilborónico (112 mg, 0,580 mmol), carbonato potásico (160 mg, 1,16 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (28 mg, 0,024 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 110°C durante 18 h. Se enfría y se diluye con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se somete a extracción con acetato de etilo y se combinan las capas orgánicas. La combinación de las capas orgánicas se lava con salmuera y se concentra. Se purifica por cromatografía eluyendo con hexanos:acetona 1:2, obteniéndose la base libre del compuesto del título (124 mg, rend 10
10 50%) como una espuma blanca.

La sal hidrocloruro se prepara disolviendo la base libre (124 mg) en acetonitrilo y añadiendo HCl acuoso 1N (0,266 ml, 0,266 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminan los disolventes orgánicos y se liofilizan las porciones acuosas restantes, obteniéndose el compuesto del título (rend 100%). EM (ES): m/z = 513 [M+H]⁺.

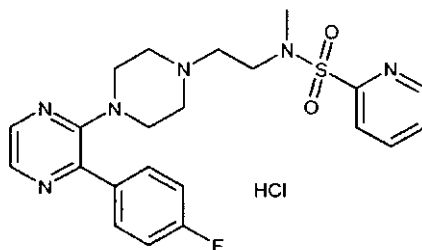
15 **Ejemplo 35:** Hidrocloruro de {2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metilamida del ácido piridin-3-sulfónico



20 Se disuelve [2-[3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-metil-amida del ácido piridin-3-sulfónico (0,504 mmol) en DMA-H₂O (4 ml, 3:1 v/v, previamente desgaseado con nitrógeno). Se añade ácido 4-fluorofenilborónico (0,084 g, 0,605 mmol), carbonato potásico (0,167 g, 1,209 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0,029 g, 0,025 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 110°C durante 18 h. Se enfría y se diluye con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se somete a extracción con acetato de etilo y se combinan las capas orgánicas. La combinación de las capas orgánicas se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía SCX, eluyendo con diclorometano, diclorometano:metanol, metanol y amoniaco 1 N en metanol. Se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos:acetona 1:1, obteniéndose la base libre del compuesto del título (0,136 g, rend 25 59%).

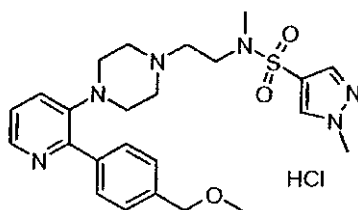
La sal hidrocloruro se prepara disolviendo la base libre (0,136 g) en acetonitrilo y añadiendo HCl acuoso 1N (0,626 ml, 0,626 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminan los disolventes orgánicos y se liofilizan las porciones acuosas restantes, obteniéndose el compuesto del título (0,138 g, rend 56%) EM (ES): m/z = 457
30 [M+H]⁺.

Ejemplo 36: Hidrocloruro de {2-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-etil}-metilamida del ácido piridin-2-sulfónico



El compuesto del título se prepara usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 34 usando [2-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-metil-amida del ácido piridin-3-sulfónico (rend 89%). EM (ES): $m/z = 457$ [M+H].

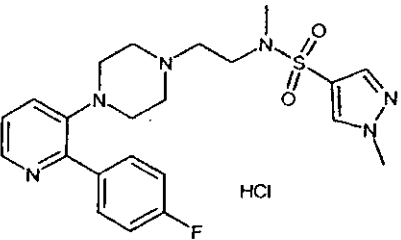
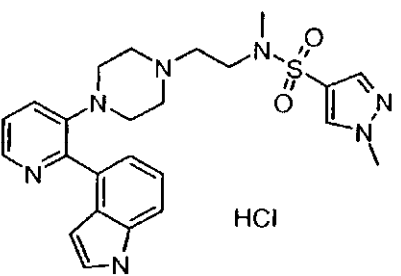
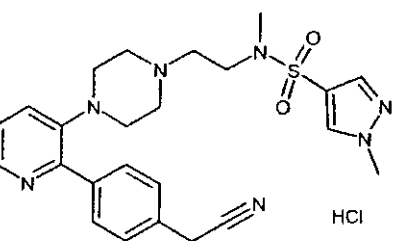
5 **Ejemplo 37:** Hidrocloruro de (2-{4-[2-(4-metoximetil-fenil)-piridin-3-il]-piperazin-1-il}-etil)-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico



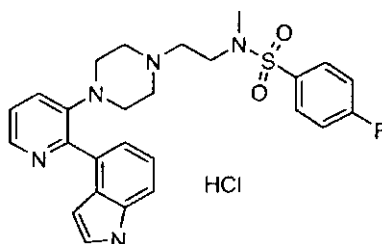
10 Se disuelve {2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (0,200 g, 0,501 mmol) en DME-H₂O (6 ml, 3:1 v/v, previamente desgaseado con nitrógeno). Se añade ácido 4-(metoximetil)borónico (0,125 g, 0,752 mmol), carbonato potásico (0,166 g, 1,203 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0,029 g, 0,025 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 110°C durante 8 h. Se enfría a temperatura ambiente y se concentra para eliminar DME. Se diluye con acetato de etilo y salmuera. La capa acuosa se somete a extracción con acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas, la combinación se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol 94:6 a 90:10, obteniéndose la base libre con impurezas minoritarias. Se purifica por SCX eluyendo secuencialmente con diclorometano, diclorometano:metanol 1:1, metanol y amoníaco 1 N en metanol. Se hace pasar la base libre pura a través de un lecho corto de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 4:1, obteniéndose la base libre del compuesto del título.

20 La sal hidrocloruro se prepara disolviendo la base libre (0,193 g) en acetona y añadiendo luego HCl 1N en dietil éter (0,438 ml, 0,438 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 20 h y luego se añade dietil éter para precipitar la sal. Se lava la sal con dietil éter, obteniéndose el compuesto del título (0,181 g, rend 69%). EM (ES): $m/z = 485$ [M+H]⁺.

Los Ejemplos 38 a 40 se preparan usando esencialmente los mismos métodos descritos en el Ejemplo 37 usando el ácido borónico apropiado.

Ej.	Estructura	Compuesto	(%)	EM (ES) [M+H]
38		Hidrocloruro de (2-{4-[2-(4-fluorofenil)-piperidin-3-il]-piperazin-1-il}-etil)-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico	92	459
39		Hidrocloruro de (2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-piperidin-3-il]-piperazin-1-il}-etil)-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico	78	480
40		Hidrocloruro de (2-{4-[2-(4-ciano-metil-fenil)-piperidin-3-il]-piperazin-1-il}-etil)-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico	62	480

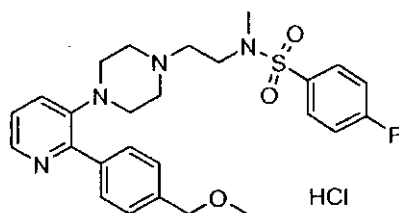
Ejemplo 41: Hidrocloruro de 4-fluoro-N-(2-{4-[2-(1H)-indol-4-il]-piperidin-3-il}-piperazin-1-il)-etil-N-metil-bencenosulfonamida



5 Se disuelve N-{2-[4-(2-cloro-piperidin-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-4-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida (0,160 g, 0,387 mmol) en DME (5 ml, previamente desgasada con nitrógeno). Se añade ácido 4-indolborónico (0,094 g, 0,581 mmol), carbonato potásico acuoso 2 N (0,464 ml, 0,129 g, 0,930 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,022 g, 0,022 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 80°C durante 18 h. Se añade catalizador fresco (0,015 g) y ácido borónico (0,050 g). Se agita durante 8 h más a 95°C. Se enfría a temperatura ambiente y se concentra para eliminar DME. Se diluye con acetato de etilo y salmuera. La capa acuosa se somete a extracción con acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El material resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano-metanol 94:6 a 90:10, obteniéndose el compuesto del título (0,031 g).

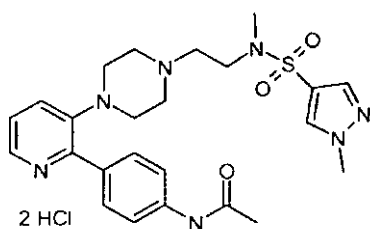
15 La sal hidrocloruro se prepara disolviendo la base libre (0,031 g) en acetona (2 ml) y añadiendo luego HCl 1N en dietil éter (0,069 ml, 0,069 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 20 min y luego se añade dietil éter para precipitar la sal. Se lava la sal con dietil éter, obteniéndose el compuesto del título (0,036 g, rend 18%). EM (ES): m/z = 494 [M+H]⁺.

Ejemplo 42: Hidrocloruro de 4-fluoro-N-(2-{4-[2-(4-metoximetil-fenil)-piridin-3-il]-piperazin-1-il}-etil)-N-bencenosulfonamida



5 Se disuelve N-{2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-4-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida (0,160 g, 0,387 mmol) en DME (5 ml, previamente desgaseado con nitrógeno). Se añade ácido 4-(metoximetil)borónico (0,096 g, 0,581 mmol), carbonato potásico acuoso 2 N (0,464 ml, 0,129 g, 0,930 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,022 g, 0,022 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 80°C durante 18 h. Se aumenta la temperatura a 95°C y se agita durante 8 h más a 95°C. Se añade catalizador fresco (0,015 g) y ácido borónico (0,050 g). Se agita durante 18 h a 95°C. Se enfría a temperatura ambiente y se concentra para eliminar DME. Se diluye con acetato de etilo y salmuera. La capa acuosa se somete a extracción con acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 98:2 a 90:10, obteniéndose la base libre del compuesto del título (0,075 g). La sal hidrocloruro se prepara disolviendo la base libre (0,075 g) en acetona (2 ml) y añadiendo luego HCl 1N en dietil éter (0,165 ml, 0,165 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 20 h y luego se añade dietil éter para precipitar la sal. Se lava la sal con dietil éter y se seca, obteniéndose el compuesto del título (0,079 g, rend 38%). EM (ES): m/z = 499 [M+H]⁺.

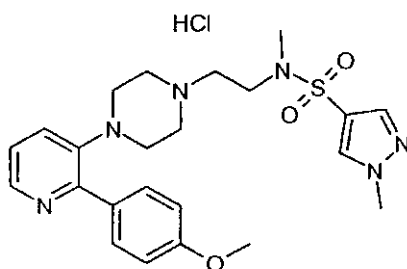
Ejemplo 43: Dihidrocloruro de N-{4-[3-(4-{2-[metil-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonil)-amino]-etil}-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-fenil}-acetamida



20 Se disuelve {2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (230 mg, 0,58 mmol) en DMA-H₂O (6 ml, 5:1 v/v, desgaseado previamente con nitrógeno). Se añade 4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acetanilida (181 mg, 0,69 mmol), carbonato potásico (191 mg, 1,38 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (33 mg, 0,03 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 110°C durante 18 h. Se enfría y se diluye con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se somete a extracción con acetato de etilo y se combinan las capas orgánicas. Se lava la combinación de capas orgánicas con salmuera y se concentra. Se purifica por cromatografía, eluyendo con hexanos:acetona 1:2, obteniéndose la base libre del compuesto del título (228 mg, rend 79%) como un sólido blanco.

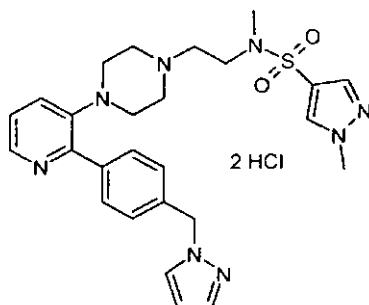
25 La sal dihidrocloruro se prepara disolviendo la base libre (182 mg) en acetonitrilo y añadiendo HCl acuoso 1N (0,962 ml, 0,962 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminan los orgánicos y se liofilizan las restantes porciones acuosas, obteniéndose el compuesto del título (rend 100%). EM (ES): m/z = 498 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo 44:** Hidrocloruro de (2-{4-[2-(4-metox-fenil)-piridin-3-il]-piperazin-1-il}-etil)-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico



El compuesto del título se prepara usando esencialmente los mismos métodos descritos en el Ejemplo 43 usando ácido 4-(metoxi)borónico (rend 85%). EM (ES): $m/z = 471$ $[M+H]$.

5 **Ejemplo 45:** Dihidrocloruro de (2-{4-[2-(4-pirazol-1-ilmetilfenil)-piridin-3-il]-piperazin-1-il}-etil)-amida del ácido-1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico



10 Se disuelve (2-{4-[2-(4-hidroximetilfenil)-piridin-3-il]-piperazin-1-il}-etil)-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (244 mg, 0,52 mmol) en diclorometano seco (5 ml) y se enfría en baño de hielo. Se añade trietilamina (108 μ l, 0,78 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (44 μ l, 0,57 mmol) y se agita durante 1 h. Se diluye con diclorometano y se añade solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separa la capa orgánica, se lava con salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Se filtra y se evapora, obteniéndose el mesilato en bruto (284 mg, 100%), que se puede usar sin purificación posterior.

15 Se añade hidruro sódico (83 mg de una suspensión al 60% p/p en aceite, 2,07 mmol) a una solución de 1H-pirazol (141 mg, 2,07 mmol) en dimetilformamida seca (1 ml) en baño de hielo y se deja en agitación durante 30 min. Se añade luego a gotas una solución del mesilato preparado antes (84 mg, 0,52 mmol) en dimetilformamida seca (3 ml) y se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente, y se agita durante 18 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato sódico. Se separan las porciones orgánicas y la combinación se seca sobre sulfato sódico. Se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con acetona:hexanos 1:1 a 2:1, obteniéndose un producto que luego se repurifica por cromatografía en fase inversa. Se elimina el disolvente y se liofiliza, obteniéndose la base libre del compuesto del título (55 mg, rend 20%) como una espuma blanca.

20 La sal dihidrocloruro se prepara disolviendo la base libre (55 mg) en acetonitrilo y añadiendo HCl acuoso 1N (0,222 ml, 0,222 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminan los orgánicos y se liofilizan las restantes porciones acuosas, obteniéndose el compuesto del título (rend 100%). EM (ES): $m/z = 521$ $[M+H]^2$.

25 Los antagonistas del receptor 5-HT_v de la presente invención son relativamente selectivos para el receptor 5-HT_v. Los compuestos de la presente invención son relativamente selectivos en particular para el receptor 5-HT_v en comparación con otros subtipos de receptor 5-HT y específicamente los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. Esta selectividad queda demostrada en los siguientes ensayos de unión de receptor y ensayos de actividad antagonista del receptor.

30 Preparación de membrana

Las membranas para los ensayos de afinidad y actividad antagonista se preparan esencialmente como sigue. Se cultivan células AV-12, que expresan establemente el receptor 5-HT₇, como monocapa en 5 x matraces T-150 en DMEM/F12 (3:1) con 5% de FBS, HEPES 20 mM, 400 mg/ml de geneticina, 50 mg/ml de tobramicina. Después de crecer a 90% de confluencia se elimina el medio y se reemplaza con medio Hybritech (una versión baja en calcio de medio DEME/F 12 que tiene 11 mg/l de calcio) que contiene 2% de suero de caballo, 100 mg/ml de sulfato de

dextrano, 1 mg/ml de nuelina, 1 mg/ml de transferrina humana (parcialmente saturada en hierro), 50 mg/ml de tobramicina, HEPES 20 mM, 100 mg/ml de geneticina, 0,04% de pluronic F68. Las células se cultivan durante la noche para acondicionar el medio. La mañana siguiente, se elimina el medio acondicionada (aprox. 150 ml en total) y se pone aparte en un recipiente estéril. Se triptinizan las células y se recogen en el medio acondicionado. Se añade medio en suspensión fresco para que el volumen total sea de 500 ml y una densidad de células de 5×10^5 células/ml. Se aumenta repetidamente el volumen de cultivo en suspensión en las tres semanas siguientes al volumen deseado hasta cosechar (densidad diana de células aprox. $3,5-4,0 \times 10^6$ células por ml). Las células se cosechan por centrifugación a 1.500 g a 4°C durante 30 min. Se decanta el material sobrenadante y se vuelven a poner en suspensión los sedimentos en solución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo (PBS). La suspensión de células se reparte en partes alícuotas en tubos de 50 ml de centrifugadora y se centrifuga a 1.500g a 4°C durante 15 min. Se elimina el material sobrenadante, se pesan los sedimentos y luego se liofilizan sobre hielo seco.

Para preparar las membranas, se vuelven a poner en suspensión los anteriores sedimentos en tampón Tris enfriado con hielo (Tris HCl 20 mM, pH 7,4 a 23°C, EDTA 5 mM) y se homogeneiza con un molino de tejidos Wheaton. El lisado se centrifuga seguidamente a 200 g durante 5 min a 4°C para obtener fragmentos grandes de sedimento que se desechan. Se recoge el material sobrenadante y se centrifuga a 40.000xg durante 60 min a 4°C. El sedimento resultante se pone nuevamente en suspensión en un tampón final que contiene Tris HCl 50 mM y EDTA 0,5 mM, pH 7,4. Las preparaciones de membrana se someten a liofilizado súbito en hielo seco y se almacenan a -80°C. Las concentraciones de proteína se determinan por el procedimiento de Bradford, Anal. Biochem., 72:248-254, 1976.

Para los ensayos funcionales de AMPc, se cultivan las anteriores células que expresan 5-HT_v en matraces de 150 cm³ y se procesan esencialmente como sigue. Se aspira el medio de los matraces y se lavan las células con 1 ml de PBS. Se liberan las células de monocapa con solución de disociación exenta de células (Specialtymedia CAT#S-004-B, www.Chemicon.com) y se ponen en suspensión en medio completo. Se cuenta una muestra de las células y se centrifuga el resto como antes durante 3 min. El sedimento resultante se pone nuevamente en suspensión en PBS a una concentración de 1×10^6 células por ml y se usa directamente en el ensayo de AMPc como se describe,

Afinidad del receptor 5-H_v: Ensayo de unión con radioligando

La unión de [³H] 5-HT es realiza usando modificaciones de las condiciones de ensayo expuestas por Kahl y otros (J. Biomol. Screen, 2: 33-40 (1997)) esencialmente como sigue. Los ensayos de unión de radioligando se realizan en placas de microtitulación de 96 pocillos en un volumen total de 1256 µl que contiene el siguiente tampón de reacción: Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,2 mM, pargilina 10 mM, 0,1% de ascorbato, pH 7,4, a temperatura ambiente. La unión de competición se realiza usando 11 concentraciones de compuesto de ensayo que varían de 0,1 a 10.000 nM, en presencia de [³H] 5-HT 1 nM. Para definir una unión no específica se usa 5-HT (10 µM) no marcado. La reacción de unión se inicia añadiendo 0,15 µg de homogeneizado de membrana (2,31 ng/µl, 65 µl por pocillo) y 0,5 mg de fluoromicroesferas de ensayo de proximidad de centelleo. Las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante 3 h y luego se hace el recuento en un contador de centelleo Triflux Microbeta^{MC} para detectar radioligando unido a receptor. Los datos de unión se analizan por análisis de ajuste de 4 parámetros asistido por ordenador (ID Business Solutions Ltd, Guildford, Surrey, R.U.). Los valores de CI₅₀ se convierten del valores de K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22:3099-3108 (1973).

Los compuestos ejemplificados se ensayan esencialmente como se describe y se ha encontrado que tienen valores de K_i ≤ 55 nM. Los compuestos de los Ejemplos 17 y 25 se ensayan esencialmente como se describe y se ha encontrado que tienen valores de K_i de aproximadamente 33,5 nM y 19,4 nM respectivamente.

La afinidad por otros subtipos de receptor de serotonina así como por receptores adrenérgicos alfa 1 y 2 se puede determinar fácilmente por modificación del ensayo de unión de receptor de radioligando antes descrito usando membranas derivadas de células que expresan establemente el subtipo de receptor deseado, incluidos los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, así como los subtipos de receptor 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT₅ y 5-HT₆. La relación de selectividad K_{i-x}/K_{i-5HT7}, en la que K_{i-x} es la K_i para el receptor que se compara es indicativa de la afinidad relativa de un compuesto por el receptor 5-HT₇. Se han ensayado compuestos ejemplificados y se ha encontrado que tienen relaciones de selectividad frente a otros receptores serotonérgicos de ≥ 9 y, frente a receptores andronérgicos de ≥ 9. Los compuestos de los Ejemplos 17 y 25 se ensayan esencialmente como se describe y se encuentra que tienen los perfiles siguientes.

Receptor	Ej. 17 K _i (nM)	Ej. 25 K _i (nM)
5-HT _{1A}	1500	2070
5-HT _{1B}	>3580	3240
5-HT _{1D}	>2320	1270
5-HT _{2A}	>7470	>7470
5-HT _{2B}	>6810	>6810
5-HT _{2C}	>8360	>8360
5-HT ₄	>6310	>4120
5-HT ₅	>6710	3320
5-HT ₆	>5830	>5830
5-HT ₇	33,5	19,4
alfa 1 adrenérgico	>1770	2330
alfa 2 adrenérgico	>2430	>5290

Ensayo de antagonismo funcional: Medida de la formación de AMPc

El receptor 5-HT₇ está acoplado funcionalmente a una proteína G según se mide por la capacidad de la serotonina y fármacos serotoninérgicos para estimular la producción de AMPc en células CHO transfectadas con el receptor 5-HT₇. (Rust y otros, Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 90:8547-8551, 1993). Consecuentemente, la actividad de receptor funcional se puede medir midiendo la actividad de ciclase adenilada usando un kit de ensayo de fluorescencia resuelto en el tiempo, homogéneo basado en células, comercialmente adquirible, como por ejemplo, el kit producido por Cisbio-US, Inc. (Bedford, MA). Esencialmente y, usando el protocolo y los reactivos proporcionados por el fabricante, aproximadamente se usan 20.00 células AV-12 humanas que expresan el receptor 5-HT₇ (según lo descrito antes) con las concentraciones de la dosis del compuesto de ensayo en el intervalo descrito para el ensayo de unión. Las curvas de dosis de EC-90-respuesta para 5-HT se miden en paralelo para demostrar antagonismo competitivo. En cada experimento se realiza también una curva estándar de AMPc. Después de haber leído las placas de ensayo en un instrumento Envision^{MC} (Perkin-Elmer, Wellesley MA), se normalizan los datos respecto a la curva estándar y se convierten en inhibición porcentual para análisis de datos como se ha descrito antes para los resultados del ensayo de unión de receptor. K_b (nM) se calcula como medida de la potencia antagonista del compuesto. Son compuesto preferidos los que tienen una inhibición porcentual >75%. Otros compuestos preferidos son los que tienen K_b <50 nM. Los compuestos del Ejemplo 4 y el 25 se han ensayado esencialmente como se ha descrito y se ha encontrado que son totalmente antagonistas con valores de K_b de aproximadamente 24 nM (inhibición aproximadamente 128%) y 8,5 nM, respectivamente,

Modelo animal de extravasación de proteína de plasma dural

El modelo de extravasación de plasma dural es un modelo establecido indicativo para la migraña. La capacidad de un compuesto de ensayo de reducir la extravasación en la meninge en condiciones de ensayo se considera indicativa de la capacidad del compuesto de reducir o prevenir la inflamación dural que se piensa que es sintomática de la migraña (véase Johnson, K.W. y otros, Neuroreport, 8 (1997) 2237-2240).

Para ensayar compuestos en cuanto a su capacidad de reducir o prevenir la extravasación de proteína de plasma se anestesian con pentobarbital sódico (65 mg/kg, i.p.) ratas Harlan Sprague-Dawley macho (250-350 g) y se ponen en un bastidor estereotáxico (David Kopf Instruments) con la barra incisiva puesta a aprox. 2,5 mm. Siguiendo una incisión en la cabellera en la línea media sagital, se taladran 2 pares de agujeros bilaterales por taladrado a través del cráneo (3,2 mm traseramente, 1,8 y 3,8 mm lateralmente) refiriéndose todas las coordenadas al bregma. A través de los agujeros de ambos hemisferios se bajan a una altura de 9,2 mm pares de electrodos estimuladores de acero inoxidable aislados excepto en las puntas (Rhodes Medical Systems, Inc).

El compuesto de ensayo se administra intravenosamente (i.e.) en la vena femoral a un volumen de dosificación de 1 ml/kg. Aproximadamente 8 min después de la inyección, se administra a los animales isocianato de fluoresceína-albúmina de suero bovino (FITC-BSA) (20 mg/kg, i.v.). FITC-BSA actúa como marcador para la extravasación de proteína. Diez min después de la inyección del compuesto de ensayo, el ganglio trigeminal izquierdo se estimula eléctricamente durante 5 min a una densidad de corriente de 1,0 mA (5 Hz, un pulso de 5 ms cada 200 ms) con un Grass Instrument Stimulator modelo S48 con unidad PSIU6 de aislamiento fotoeléctrico Grass-Telefactor).

Alternativamente, a las ratas que ayunaron durante la noche se administró el compuesto de ensayo con sonda gástrica a un volumen de 2 ml/kg. Aproximadamente 50 min después de la administración, se anestesian los animales y se ponen en el bastidor estereotáxico como se ha descrito antes. A los animales se les administra FITC-BSA (20 mg/kg, i.v.) a los 58 min después de dosificación p-o. 60 min después de la administración del compuesto los animales se estimulan eléctricamente como se ha descrito antes.

A los 5 min de finalizada la estimulación, se sacrifican los animales por exsanguinación con 40 ml de solución salina. Se quita la parte superior del cráneo y se eliminan las muestras de membrana dural de ambas hemisferas, se enjuagan con agua y se extienden planas en portaobjetos de microscopio. Una vez secos, los tejidos se cubren con una solución de 70% de glicerol/agua.

Se cuantifica la cantidad de FITC-BSA para cada muestra con un microscopio de fluorescencia (Zeiss) equipado con un monocromador de rejilla y una platina accionada por ordenador. Las medidas de fluorescencia se toman en 25 puntos en una rejilla de 5 x 5 en etapas de 500 µm en cada muestra dural con una longitud de onda de excitación de aproximadamente 490 nm e intensidad de emisión medida a aproximadamente 535 nm. Se determinan la desviación media y la estándar de las 25 mediciones.

La extravasación inducida por la estimulación eléctrica del ganglio trigeminal es un efecto ipsilateral (esto es, se produce sólo en el lado dural en el que se estimuló el ganglio trigeminal). Esto permite el uso de la otra mitad (no estimulada) como control. Se calcula la relación de la extravasación en el lado estimulado a la cantidad de extravasación no estimulado. Los animales de control a los que se administró sólo solución salina dieron una relación de aproximadamente 2,0. A diferencia, un compuesto que impide eficazmente la extravasación en el lado estimulado daría una relación de aproximadamente 1,0.

Los compuestos preferidos son aquellos que previenen eficazmente la extravasación. El compuesto del Ejemplo 25 se ensayó esencialmente como se describe y se ha encontrado que tiene una DI_{100} de 1 mg/kg, dando una relación de aproximadamente 1,1.

Si bien es posible administrar compuestos de esta invención directamente sin formulación alguna, usualmente los compuestos se administran en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo y al menos un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden administrar por una variedad de vías, incluidas las vías oral, intranasal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular y pulmonar. Tales composiciones y procedimientos farmacéuticos para prepararlas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (University of the Sciences in Philadelphia, ed. 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005).

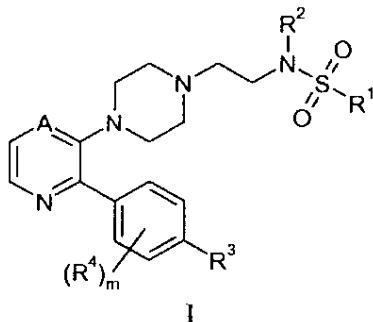
Preferiblemente las composiciones se formulan en forma de monodosis, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mg, más usualmente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 30 mg del ingrediente activo. El término "forma de monodosis" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con al menos un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos generalmente son eficaces en un amplio intervalo de dosificaciones. Por ejemplo, normalmente, las dosificaciones diarias están en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg, como puede ser, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg/kg/día, en dosis única o dividida. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto a administrar realmente la determinará el médico que atiende al paciente a la luz de las circunstancias relevantes, incluidas la afección a tratar, la vía de administración escogida, el compuestos o compuestos administrados, la edad, peso y respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente y, por tanto, los intervalos de dosificación anteriores no pretenden limitar en forma alguna el alcance de la invención. En algunos casos pueden ser adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior dado, mientras que en otros casos se pueden usar dosis aún mayores a las dadas

El tipo de formulación empleada para la administración de los compuestos de la presente invención puede estar dictado por el compuesto particular empleado, el tipo de perfil farmacocinético deseado desde el punto de vista de la vía de administración seleccionada y el estado del paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en la que:

A es $-C(H)=$ o $-N=$,

- 5 R^1 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido con metoxi o 1 a 3 sustituyentes flúor o cloro seleccionados independientemente; pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos metilo o etilo; imidazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos metilo o etilo; piridilo opcionalmente sustituido con flúor o cloro, y tienilo;
- R^2 es hidrógeno o metilo;
- 10 m es 0, 1 o 2;
- R^3 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, metoximetilo, acetilo, metilcarbonilamino, metilcarbonilaminometilo, pirazol-1-ilmetilo y triazolilmetilo, con tal que, cuando R^3 es hidrógeno, m no sea 0;
- 15 cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por flúor, cloro, metilo y metoxi; o, alternativamente, dos grupos R^4 junto con el fenilo al que están unidos se unen formando un grupo indol-4-ilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es $-N=$, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es $-CH=$, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con metoxi o 1 a 3 sustituyentes cloro o flúor seleccionados independientemente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 25 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos metilo o etilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es imidazolilo opcionalmente sustituido con 1 o dos grupos metilo o etilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es piridilo opcionalmente sustituido con flúor o cloro, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 30 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es tienilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^3 es flúor, hidroximetilo o cianometilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 35 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^3 es flúor o metoximetilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^3 es flúor, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R³ es metoximetilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 5 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es {2-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']-bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es {2-[3'-(4-hidroximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']-bipirazinil-4-il]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 10 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 como ingrediente activo en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en terapia.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en el tratamiento de la migraña en seres humanos.
- 15 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en el tratamiento profiláctico de la migraña en seres humanos.