

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 932**

51 Int. Cl.:  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06809149 .5**  
96 Fecha de presentación: **23.10.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1945630**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE PIRAZINA COMO MODULADORES DE LOS CANALES DE SODIO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR.**

30 Prioridad:  
**04.11.2005 US 733662 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.01.2012**

73 Titular/es:  
**PFIZER LIMITED**  
**261 RAMSGATE ROAD**  
**SANDWICH, KENT CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:  
**GIBSON, Karl, Richard;**  
**POINSARD, Cedric;**  
**GLOSSOP, Melanie, Susanne;**  
**KEMP, Mark, Ian y**  
**DENTON, Stephen, Martin**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 371 932 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

Derivados de pirazina como moduladores de los canales de sodio para el tratamiento del dolor

La presente invención se refiere a derivados de pirazina. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de *N*-[6-amino-5-arylpirazin-2-il]carboxamida sustituidos con heteroarilo y a procedimientos para la preparación de, a intermedios utilizados en la preparación de, a composiciones que contienen, y a los usos de dichos derivados.

Los derivados de pirazina de la presente invención son moduladores de canal de sodio y tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, particularmente, en el tratamiento del dolor. Más particularmente, los derivados de pirazina de la invención son moduladores de  $Na_{V1.8}$ . Los derivados de pirazina preferidos de la invención muestran una afinidad por el canal de  $Na_{V1.8}$  que es mayor que su afinidad por los canales de sodio sensibles a tetrodotoxina (TTX-S). Los derivados de pirazina más preferidos de la invención muestran al menos una selectividad de dos veces por el canal  $Na_{V1.8}$  en comparación con los canales de sodio sensibles a tetrodotoxina, y lo más preferiblemente una selectividad de 8 veces.

El canal  $Na_{V1.8}$  es un canal de sodio controlado por voltaje que se expresa en nociceptores, las neuronas sensoriales responsables de la transducción de estímulos dolorosos. El canal de rata y el canal humano se han clonado en 1996 y 1998, respectivamente (Nature, 1996, **379**: 257-262; Pain 1998 (Nov); **78** (2): 107-114). El canal  $Na_{V1.8}$  era conocido anteriormente como SNS (específico de neurona sensorial) y PN3 (periférico nervioso de tipo 3). El canal  $Na_{V1.8}$  es atípico porque muestra resistencia a los efectos bloqueantes de la toxina del pez globo tetrodotoxina, y se cree que es la base de las corrientes de sodio controladas por voltaje lentas y resistentes a tetrodotoxina (TTX-R) registradas en neuronas ganglionares de raíz dorsal. El análogo molecular más cercano al canal  $Na_{V1.8}$  es el canal  $Na_{V1.5}$ , que es el canal de sodio cardiaco, con el que comparte aproximadamente un 60% de homología. El canal  $Na_{V1.8}$  se expresa lo más fuertemente en las "células pequeñas" de los ganglios de raíz dorsal (DRG). Se cree que éstas son las células C- y A-delta, que son los supuestos nociceptores polimodales, o sensores de dolor. En condiciones normales, el canal  $Na_{V1.8}$  no se expresa en ningún otro lugar que en subpoblaciones de neuronas DRG. Los canales  $Na_{V1.8}$  se cree que contribuyen al proceso de sensibilización de los DRG y también a la hiperexcitabilidad debida a lesión nerviosa. La modulación inhibitoria de los canales  $Na_{V1.8}$  está dirigida a reducir la excitabilidad de los nociceptores, evitando que contribuyan al proceso excitatorio.

Los estudios han mostrado que la supresión de  $Na_{V1.8}$  conduce a un fenotipo de dolor sordo, principalmente por problemas inflamatorios (A.N. Akopian *et al.*, Nat. Neurosci., 1999, **2**: 541-548), y que la reducción de  $Na_{V1.8}$  reduce los comportamientos de dolor, en este caso dolor neuropático (J. Lai *et al.*, Pain, 2002 (ene); **95** (1-2): 143-152). Coward *et al.* y Yiangou *et al.* han mostrado que  $Na_{V1.8}$  parece expresarse en condiciones de dolor (Pain, 2000 (marzo); **85** (1-2): 41-50 y FEBS Lett. 2000 (11 de feb); **467** (2-3): 249-252).

Se ha mostrado también que el canal  $Na_{V1.8}$  se expresa en estructuras relacionadas con la espalda y la pulpa dental, y hay evidencias de un papel en causalgia, afecciones intestinales inflamatorias y esclerosis múltiple (Bucknill *et al.*, Spine 2002 (15 de ene); **27** (2): 135-140; Shembalker *et al.*, Eur. J. Pain 2001; **5** (3): 319-323; Laird *et al.*, J. Neurosci. 2002 (1 de oct); **22** (19): 8352-8356; Black *et al.*, Neuroreport, 1999 (6 de abr); **10** (5): 913-918 y Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000; **97**: 11598-11602).

Varios moduladores de canal de sodio son conocidos por utilizarse como anticonvulsivos o antidepresivos, tales como carbamazepina, amitriptilina, lamotrigina y riluzol, todos los cuales se dirigen a canales de sodio sensibles a tetrodotoxina (TTX-S) cerebrales. Dichos agentes TTX-S sufren efectos secundarios limitantes de la dosis, incluyendo vértigo, ataxia y somnolencia, debido principalmente a la acción de los canales TTX-S en el cerebro.

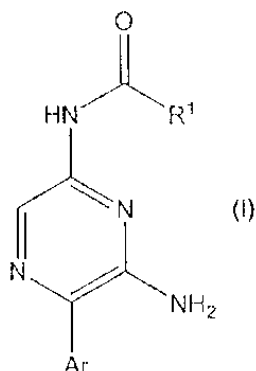
El documento WO-A-03/051366 aborda inhibidores de proteína quinasa útiles para el tratamiento del cáncer. El documento WO-A-03/45924 aborda antagonistas de  $CRF_1$  útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con el SNC. El documento WO-A-98/38174 aborda derivados de pirazina que se afirma que actúan como bloqueantes de canal de sodio.

Es un objetivo de la invención proporcionar nuevos moduladores del canal  $Na_{V1.8}$  que sean buenos candidatos a fármacos. Los compuestos preferidos deberían unirse potentemente al canal  $Na_{V1.8}$  mostrando poca afinidad por otros canales de sodio, particularmente los canales TTX-S, y mostrar actividad funcional como moduladores del canal  $Na_{V1.8}$ . Deberían absorberse bien por el tracto gastrointestinal, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Deberían ser no tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Además, el candidato a fármaco ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácilmente formulada. Los derivados de pirazina preferidos de la presente invención son selectivos para el canal  $Na_{V1.8}$  frente a los canales de sodio sensibles a tetrodotoxina (TTX-S), conduciendo a mejoras en el perfil de efectos secundarios.

Por lo tanto, los derivados de pirazina de la presente invención son potencialmente útiles en el tratamiento de un amplio intervalo de trastornos, particularmente dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, incluyendo dolor post-quirúrgico y tipos mixtos de dolor que implican vísceras, tracto gastrointestinal, estructuras craneales, sistema musculoesquelético, columna vertebral, sistema urogenital, sistema cardiovascular y SNC, incluyendo dolor por cáncer, dolor de espalda y orofacial.

Otras afecciones que pueden tratarse con los derivados de pirazina de la presente invención incluyen esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos intestinales funcionales, enfermedades intestinales inflamatorias, dolor asociado a dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, dolores de cabeza en racimo y de tensión, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia y causalgia.

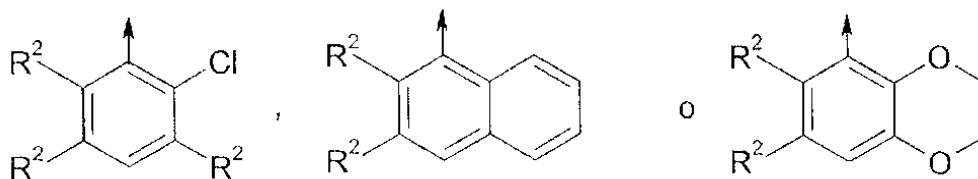
La invención proporciona un derivado de pirazina de fórmula (I):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 5 en la que R<sup>1</sup> es un grupo heteroarilo de 5 miembros que comprende (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno o (b) un átomo de oxígeno o azufre y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; con la condición de que R<sup>1</sup> no sea imidazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo;

Ar es



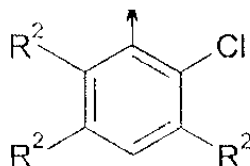
- 10 en las que → indica el punto de unión al anillo de pirazina; y

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halo.

- 15 En las definiciones anteriores, halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos alquilo y alcoxi, que contienen el número necesario de átomos de carbono, pueden ser no ramificados o ramificados. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Los ejemplos de haloalquilo incluyen trifluorometilo.

Los ejemplos específicos de R<sup>1</sup> incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo (cada uno sustituido opcionalmente como se especifica anteriormente).

- 20 En un aspecto preferido (A), la invención proporciona un derivado de pirazina de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ar es



- 25 y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen anteriormente; más preferiblemente Ar es 2-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-dicloro-3-metoxifenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2-cloro-5-metoxifenilo, 2,3-dicloro-5-metoxifenilo o 2-cloro-5-cianofenilo.

- 30 En un aspecto preferido (B), la invención proporciona un derivado de pirazina de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ar es como se define anteriormente, en su aspecto más amplio o en un aspecto preferido según (A); y R<sup>1</sup> es pirazolilo o isoxazolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; más preferiblemente, R<sup>1</sup> es pirazolilo o isoxazolilo, estando cada uno sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, etilo e isopropilo; los grupos R<sup>1</sup> preferidos individuales son 3-metilisoxazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, 5-isopropilisoxazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-4-ilo o 3-etil-5-metilisoxazol-4-ilo.

En un aspecto preferido (C), la invención proporciona un derivado de pirazina de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ar y R<sup>1</sup> son como se definen anteriormente, en sus aspectos más amplios o en un aspecto preferido según (A) o (B), y cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, metoxi, etoxi, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, cloro y fluoro; más preferiblemente cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, cloro y fluoro.

Los derivados de pirazina preferidos específicos según la invención son aquellos enumerados en la sección de ejemplos a continuación y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Son derivados de pirazina aún más preferidos según la invención aquellos compuestos seleccionados de:

- N-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- N-[6-amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- N-[6-amino-5-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-5-isopropilisoxazol-4-carboxamida;
- N-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- N-[6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida;
- N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- N-[6-amino-5-(2-cloro-5-cianofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-etil-5-metilisoxazol-4-carboxamida;
- N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida; y
- N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-5-isopropilisoxazol-4-carboxamida;

y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I), que son moduladores del canal Nav<sub>1.8</sub>, son potencialmente útiles en el tratamiento de una serie de enfermedades. El tratamiento del dolor, particularmente dolor crónico, inflamatorio, neuropático, nociceptivo y visceral, es un uso preferido.

El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para advertir de estímulos potencialmente lesivos del entorno exterior. El sistema opera mediante un conjunto específico de neuronas sensoriales primarias y se activa mediante estímulos nocivos mediante mecanismos de transducción periférica (véase Millan, 1999, *Prog. Neurobiol.* 57, 1-164 para una revisión). Estas fibras sensoriales son conocidas como nociceptores y son axones de diámetro característicamente pequeño con velocidades de conducción lentas. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad del estímulo nocivo y, en virtud de su proyección organizada topográficamente sobre la médula espinal, la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran en fibras nerviosas nociceptivas, de las que hay dos tipos principales: fibras A-delta (mielinadas) y fibras C (no mielinadas). La actividad generada por la entrada nociceptora se transfiere, después de un procesamiento complejo en el asa dorsal, directamente o mediante núcleos de transmisión del tallo cerebral, al tálamo ventrobasal y después a la corteza, donde se genera la sensación de dolor.

El dolor puede clasificarse generalmente como agudo o crónico. El dolor agudo empieza repentinamente y es de vida corta (habitualmente doce semanas o menos). Habitualmente está asociado a una causa específica tal como una lesión específica, y a menudo es punzante y grave. Es el tipo de dolor que puede aparecer después de lesiones específicas resultantes de cirugía, odontología, una distensión muscular o un esguince. El dolor agudo no da como resultado generalmente ninguna respuesta psicológica persistente. En contraposición, el dolor crónico es dolor a largo plazo, típicamente persistente durante más de tres meses, y que conduce a problemas psicológicos y emocionales significativos. Los ejemplos comunes de dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor artrítico y dolor crónico posquirúrgico.

Cuando aparece una lesión sustancial en el tejido corporal, por enfermedad o traumatismo, se alteran las características de la activación nociceptora y hay una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la herida y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una sensación elevada de dolor. En dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles, al promover comportamientos protectores que pueden facilitar que tengan lugar procesos de reparación. La expectativa normal sería que la sensibilidad volviera a la normalidad una vez se cura la herida. Sin embargo, en muchos estados crónicos de dolor, la hipersensibilidad excede con mucho la duración del proceso de curación y a menudo es debida a lesión del sistema nervioso. Esta lesión conduce a menudo a anomalías en las fibras nerviosas sensoriales asociadas a maladaptación y actividad aberrante (Woolf & Salter, 2000, *Science*, 288, 1765-1768).

El dolor clínico está presente cuando se exhiben entre los síntomas del paciente incomodidad y sensibilidad anormal. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Dichos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, urente o pulsante; 2) respuestas de dolor exageradas

a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia- Meyer *et al.*, 1994, "Textbook of Pain", 13-44). Aunque los pacientes que sufren diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y, por lo tanto, pueden requerir estrategias de tratamiento diferentes. El dolor puede dividirse, por lo tanto, en una serie de diferentes subtipos según la diferente patofisiología, incluyendo dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor nociceptivo se induce por la lesión de tejido o por estímulos intensos con el potencial de causar lesión. Los aferentes de dolor se activan mediante la transducción de estímulos mediante nociceptores en el sitio de lesión y activan neuronas en la médula espinal al nivel de su terminación. Éste se transmite después por los tractos espinales al cerebro, donde se percibe el dolor (Meyer *et al.*, 1994, "Textbook of pain", 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor punzante y pulsante, mientras que las fibras C no mielinadas transmiten a una velocidad más lenta y conducen un dolor sordo o molesto. El dolor nociceptivo agudo moderado a grave es un rasgo destacado del dolor por traumatismo del sistema nervioso central, distensiones musculares/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor por cáncer y dolor de espalda. El dolor por cáncer puede ser dolor crónico tal como dolor relacionado con tumor (por ejemplo, dolor de hueso, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado a terapia de cáncer (por ejemplo, síndrome posquimioterapéutico, síndrome de dolor posquirúrgico crónico o síndrome postradiación). El dolor por cáncer puede aparecer también en respuesta a quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda puede deberse a discos intervertebrales herniados o rotos o anomalías de las articulaciones facetarias lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda puede resolverse naturalmente pero, en algunos pacientes en los que dura más de 12 semanas, se convierte en una afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático se define actualmente como dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. La lesión nerviosa puede estar causada por traumatismo y enfermedad, y por tanto el término "dolor neuropático" abarca muchos trastornos con diversas etiologías. Estas incluyen, pero sin limitación, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, dolor de espalda, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central post-apoplejía y dolor asociado a alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia vitamínica. El dolor neuropático es patológico al no tener un papel protector. A menudo está presente mucho después de que la causa original haya desaparecido, durando habitualmente años y reduciendo significativamente la calidad de vida del paciente (Woolf y Mannion, 1999, *Lancet* 353, 1959-1964). Los síntomas de dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf y Decosterd, 1999, *Pain Supp.*, 6, S141-S147; Woolf y Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y dolor paroxísmico o evocado anormalmente tal como hiperalgesia (sensibilidad aumentada a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares activados en respuesta a lesión de tejido o a la presencia de sustancias extrañas, que da como resultado hinchazón y dolor (Levine y Taiwo, 1994, "Textbook of Pain", 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes en países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de incapacidad. La etiología exacta de la artritis reumatoide es desconocida, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes tanto factores genéticos como microbiológicos (Grennan y Jayson, 1994, "Textbook of Pain", 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de estadounidenses tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad articular degenerativa, la mayoría de los cuales tienen más de 60 años de edad, y se espera que esto aumente a 40 millones a medida que aumente la edad de la población, haciendo de esto un problema de salud pública de magnitud enorme (Houge y Mersfelder, 2002, *Ann. Pharmacother.*, 36, 679-686; McCarthy *et al.*, 1994, "Textbook of Pain", 387-395). La mayoría de los pacientes con osteoartritis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física, y es conocida por ser la causa principal de incapacidad en la vejez. La espondilitis anquilosante es también una enfermedad reumática que causa artritis de las articulaciones sacroilíacas y de columna vertebral. Varía desde episodios intermitentes de dolor de espalda que aparecen a lo largo de la vida hasta una enfermedad crónica grave que ataca la columna vertebral, articulaciones periféricas y otros órganos corporales.

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral, que incluye dolor asociado a enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El dolor visceral es dolor asociado a las vísceras, que abarcan los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado a las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) encontrados habitualmente que causan dolor incluyen trastorno intestinal funcional (TIF) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Estos trastornos GI incluyen un amplio intervalo de estados patológicos que están actualmente sólo moderadamente controlados incluyendo, con respecto a TIF, reflujo gastro-esofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (SII) y síndrome de dolor abdominal funcional (SDAF) y, con respecto a EII, enfermedad de Crohn, ileitis y colitis ulcerosa, todos los cuales producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado a dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

Debe observarse que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y por tanto pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo, el dolor de espalda y el dolor por cáncer tienen tanto componentes nociceptivos como neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor resultante de trastornos musculoesqueléticos, incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glicogenólisis, polimiositis y

piomiositis;

- dolor cardiaco y vascular, incluyendo dolor causado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma e isquemia de músculo esquelético;
- 5 • dolor de cabeza tal como migraña (incluyendo migraña con aura y migraña sin aura), dolor de cabeza en racimo, dolor de cabeza de tipo tensión, dolor de cabeza mixto y dolor de cabeza asociado a trastornos vasculares; y
- dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor ótico, síndrome de la boca ardiente y dolor temporomandibular miofascial.

Se espera que los derivados de pirazina de fórmula (I) sean también útiles en el tratamiento de esclerosis múltiple.

10 La invención se refiere también al uso terapéutico de los derivados de pirazina de fórmula (I) como agentes para tratar o aliviar los síntomas de trastornos neurodegenerativos. Dichos trastornos neurodegenerativos incluyen, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral

15 una enfermedad vascular cerebral y puede designarse también como un accidente cerebrovascular (ACV), e incluye apoplejía tromboembólica aguda. La apoplejía incluye tanto isquemia focal como global. Se incluyen también ataques isquémicos cerebrales transitorios y otros problemas vasculares cerebrales acompañados de isquemia cerebral. Estos trastornos vasculares pueden aparecer en un paciente que experimente endarterectomía carótida

20 de diagnóstico vascular, incluyendo angiografía cerebral y similares. Otros incidentes son traumatismo craneal, traumatismo de la médula espinal o lesión por anoxia general, hipoxia, hipoglucemia, hipotensión, así como lesiones similares observadas durante procedimientos de embolización, hiperfusión e hipoxia. La presente invención sería útil en una serie de incidentes, por ejemplo, durante cirugía de derivación cardíaca, en incidentes de hemorragia intracraneal, en asfisia perinatal, en parada cardíaca y en estado epiléptico.

25 Un médico experto podrá determinar la situación apropiada en la que los sujetos son susceptibles o tienen riesgo de, por ejemplo, apoplejía, así como que sufren apoplejía, para la administración mediante procedimientos de la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido y base de los mismos.

30 Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/ dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

40 Pueden formarse también hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth, (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:

- 45 (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseado,
- (ii) retirando un grupo lábil a ácido o a base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I); o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

50 Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar desde completamente ionizada hasta casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos en el intervalo de totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término "amorfo" designa un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a escala molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. Típicamente, dichos materiales no proporcionan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque exhiben las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentar, ocurre un cambio de propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" designa una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a escala molecular y proporciona un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calientan suficientemente, exhibirán también las propiedades de un líquido,

pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden (“punto de fusión”).

Los compuestos de la invención pueden existir también en formas no solvatadas y solvatadas. El término “solvato” se utiliza en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término “hidrato” se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es el que define hidratos de sitio aislado, hidratos de canal o hidratos coordinados con ión metálico, véase “Polymorphism in Pharmaceutical Solids”, de K.R. Morris (Ed. H.G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intermedias. En hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales reticulados en los que están cercanas a otras moléculas de agua. En hidratos coordinados con ión metálico, las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

Cuando el disolvente o agua está unido fuertemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o agua está unido débilmente, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En dichos casos, la no estequiometría será la norma.

Se incluyen también en el alcance de la invención complejos multicomponente (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente distinto están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y cocristales. Estos últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí mediante interacciones no covalentes, pero podrían ser también un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse mediante cristalización en estado fundido, mediante recristalización con disolventes o mediante trituración física conjunta de los componentes, véase *Chem. Commun.* 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M.J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de los complejos multicomponente, véase *J. Pharm. Sci.* 64 (8), 1269-1288 de Halebian (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención pueden existir también en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (en estado fundido o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como “termotrópico” y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como “liotrópico”. Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como “anfífilicos” y están constituidos por moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COOK}^+$  o  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) o no iónica (tal como  $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ). Para más información, véase “Crystals and the Polarizing Microscope” de N.H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª edición (Edward Arnold, 1970).

En adelante en la presente memoria, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multicomponente y cristales líquidos de los mismos, y a solvatos, complejos multicomponente y cristales líquidos de las sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria, incluyendo todos los polimorfos y formas cristalinas de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se definen en adelante en la presente memoria, y compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, puede aparecer isomería tautomérica (“tautomería”). Ésta puede tomar la forma de la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se entiende que un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomería. Se incluyen dentro del alcance de la presente invención todos los estereoisómeros y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que exhiben más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. Se incluyen también sales de adición de ácido o base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

Las técnicas convencionales para preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quirál a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quirál (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereoisomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros convertirse en el(los) correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) por medios bien conocidos por un experto.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida utilizando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% en volumen de isopropanol, típicamente 2 a 20%, y de 0 a 5% en volumen de un alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluido proporciona la mezcla enriquecida.

Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) designado anteriormente en el que se produce una forma homogénea del cristal que

contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla o conglomerado racémico en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares que comprenden cada una un solo enantiómero.

5 Cuando ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen idénticas propiedades físicas, pueden tener diferentes propiedades físicas comparadas con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, véase, por ejemplo "Stereochemistry of Organic Compounds" de E.L. Eliel y S.H. Wilen (Wiley, 1994).

10 La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula I, en los que uno o más átomos están remplazados por átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , de carbono tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , de cloro tales como  $^{36}\text{Cl}$ , de flúor tales como  $^{18}\text{F}$ , de yodo tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , de nitrógeno tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , de oxígeno tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , de fósforo tales como  $^{32}\text{P}$  y de azufre tales como  $^{35}\text{S}$ .

15 Ciertos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, concretamente  $^3\text{H}$  y carbono-14, concretamente  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles con este fin a la vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección.

20 La sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio, concretamente  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto puede preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución por isótopos emisores de positrones tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$  puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

25 Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo,  $\text{D}_2\text{O}$ , acetona- $\text{d}_6$ , DMSO- $\text{d}_6$ .

30 Están también dentro del alcance de la invención nuevos compuestos intermedios como se definen a continuación, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de sales de los mismos como se definen anteriormente en la presente memoria para compuestos de fórmula (I). La invención incluye todos los polimorfos de las especies anteriormente citadas y formas cristalinas de las mismas.

35 En los compuestos de fórmula (I) deben evaluarse sus propiedades biofarmacéuticas tales como solubilidad y estabilidad en solución (con el pH), permeabilidad, etc., para seleccionar la forma de dosificación y vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta.

40 Los compuestos de la invención pretendidos para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. El secado por microondas o radiofrecuencia pueden utilizarse con este fin.

45 Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención, o en combinación con uno o más de otros fármacos (o en cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza en la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto del (de los) compuesto(s) de la invención. La elección de excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

50 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos de la presente invención, y procedimientos para su preparación, resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª edición, (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual, mediante las que el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

55 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas masticables (incluyendo rellenas de líquido); gomas de mascar; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones y parches bucales/mucoadhesivos.

60 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (fabricadas, por ejemplo, con gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol,



propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas pueden prepararse también mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un saquito.

5 Los compuestos de la invención pueden utilizarse también en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

10 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir de 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá de 1% a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

15 Los aglutinantes se utilizan generalmente para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden contener también diluyentes tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

20 Los comprimidos pueden comprender también opcionalmente agentes tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

25 Los comprimidos pueden contener también generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

30 Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del gusto.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

35 Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o mediante rodillos formando comprimidos. Las mezclas de comprimido o porciones de mezclas pueden granularse como alternativa en húmedo, en seco o en estado fundido, congelarse en estado fundido o extruirse antes de formar el comprimido. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; puede estar incluso encapsulada.

40 La formulación de comprimidos se aborda en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

45 Las películas de consumo oral para uso humano o veterinario son típicamente formas de dosificación de película fina flexible solubles en agua o hinchables en agua que pueden ser de disolución rápida o mucoadhesivas y comprenden típicamente un compuesto de fórmula (I), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El compuesto de fórmula (I) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua comprende típicamente de 1% en peso a 80% en peso, más típicamente de 20% en peso a 50% en peso, de solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta 88% en peso de solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede estar en forma de perlas multiparticuladas.

50 El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos, y está presente típicamente en el intervalo de 0,01 a 99% en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso.

55 Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del aroma, conservantes, agentes estimulantes de la saliva, agentes refrigerantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascarantes del sabor.

Las películas según la invención se preparan típicamente mediante secado por evaporación de películas acuosas finas recubiertas sobre un soporte base pelable o papel. Esto puede hacerse en una estufa o túnel de secado, típicamente un secador recubridor combinado, o mediante liofilización o a vacío.

60 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de EE.UU. nº 6.106.864. Se encuentran detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas en "Pharmaceutical Technology On-line", 25 (2), 1-14, de Verma *et al.* (2001). Se describe el uso de goma de mascar para conseguir liberación controlada en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente a la corriente sanguínea, al músculo o a un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular, intrasinoval y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponación (preferiblemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente en forma de una solución estéril no acuosa o en una forma seca para utilizar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo mediante liofilización, puede conseguirse fácilmente utilizando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) utilizados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Por tanto, los compuestos de la invención pueden formularse en forma de una suspensión o de un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración en forma de un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen prótesis endovasculares recubiertas con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(diláctico-coglicólico) (PGLA) cargadas con fármaco.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas con este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. Pueden utilizarse también liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración, véase, por ejemplo, *J. Pharm. Sci.* 88 (10), 955-958, de Finin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen suministro mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.)

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía intranasal o mediante inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, en forma de una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco, en forma de un pulverizador en aerosol a partir de un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o en forma de gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

El recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del (de los) compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del principio activo, un(os) propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional tal como trioletato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes del uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto fármaco se microniza a un tamaño adecuado para suministro por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado tal como trituración de chorro en espiral, trituración de chorro en lecho fluidizado, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, con gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de la actividad tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por operación, y el volumen de operación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden utilizarse en lugar de

propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromas adecuados tales como mentol y levomentol o edulcorantes tales como sacarina o sacarina de sodio a aquellas formulaciones de la invención pretendidas para administración inhalada/intranasal.

5 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

10 En caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades según la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "ráfaga". La dosis diaria total puede administrarse en una dosis única o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden utilizarse diversas alternativas según sea apropiado.

15 Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente al ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica estéril de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y auricular incluyen ungüentos, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo goma gelano, junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones pueden suministrarse también mediante iontoforesis.

25 Las formulaciones para administración ocular/auricular pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

30 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente citados.

35 Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se encuentran generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden utilizarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede utilizarse como aditivo auxiliar, concretamente como vehículo, diluyente o solubilizante. Las más habitualmente utilizadas con estos fines son alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional nº WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

40 Para administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,1 mg a 1.000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y, a discreción del médico, puede caer fuera del intervalo típico dado en la presente memoria.

45 Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente dosis para sujetos cuyos pesos caigan fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

Para evitar dudas, las referencias en la presente memoria a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

50 Un modulador del canal  $Na_{V1.8}$  puede combinarse útilmente con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos distintos, particularmente en el tratamiento del dolor. Por ejemplo, puede administrarse un modulador del canal  $Na_{V1.8}$ , particularmente un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente, simultánea, secuencial o separadamente en combinación con uno o más agentes seleccionados de:

- 55 • un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusal, etodolac, fenbufén, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepiraco;
- 60 • un barbiturato sedante, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;

- una benzodiazepina que tiene acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
  - un antagonista de H<sub>1</sub> que tiene acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirlamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- 5
- un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
  - un relajante de músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
  - un antagonista de receptor de NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-*N*-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-*N*-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel, incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodil, traxoprodil o (-)-(R)-6-[2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1*H*)-quinolinona];
- 10
- un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
  - un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
  - un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
  - un antagonista de taquiquinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (α*R*,9*R*)-7-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7*H*-[1,4]diazocino[2,1-*g*][1,7]-naftiridin-6,13-diona (TAK-637), 5-[[2*R*,3*S*]-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenilpiperidina (2*S*,3*S*);
  - un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- 15
- un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
  - un analgésico de alquitrán de carbón, en particular paracetamol;
  - un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonopiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindor, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotán;
  - un agonista (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) de receptor vainilloide;
  - un beta-adrenérgico tal como propanalol;
  - un anestésico local tal como mexiletina;
- 20
- un corticosteroide tal como dexametasona;
  - un agonista o antagonista de receptor de 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT<sub>1B/1D</sub> tal como eletriptano, sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano o rizatriptano;
  - un antagonista de receptor 5-HT<sub>2A</sub> tal como (*R*)-(+)-alfa-(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
  - un analgésico colinérgico (nicotínico) tal como isproniclina (TC-1734), (*E*)-*N*-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (*R*)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
  - Tramadol®;
  - un inhibidor de PDEV tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-*n*-propil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6*R*,12*aR*)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxi)fenil]pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-*b*]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafilo), 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-*N*-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
  - un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1α,3α,5α)-(3-aminometilbicyclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-5-metilheptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico, (2*S*,4*S*)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2*S*,4*S*)-4-(3-
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

- 5 fluorobencil)prolina, ácido [(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, ácido (3*S*,4*S*)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3*R*,4*R*,5*R*)-3-amino-4,5-dimetilheptanoico y ácido (3*R*,4*R*,5*R*)-3-amino-4,5-dimetiloctanoico;
- un cannabinoide;
  - un antagonista de receptor de subtipo 1 de glutamato metabotrópico (mGluR1);
  - un inhibidor de la recaptación de serotonina tal como sertralina, el metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
  - un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina) tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, el metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (*S,S*)-reboxetina;
  - un inhibidor dual de la recaptación de serotonina-noradrenalina tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina *O*-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
  - un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como *S*-[2-[(1-*iminoetil*)amino]etil]-*L*-homocisteína, *S*-[2-[(1-*iminoetil*)amino]etil]-4,4-dioxo-*L*-cisteína, *S*-[2-[(1-*iminoetil*)amino]etil]-2-metil-*L*-cisteína, ácido (2*S*,5*Z*)-2-amino-2-metil-7-[(1-*iminoetil*)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2*S*,4*R*)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, *N*-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina o disulfuro de guanidinoetil];
  - un inhibidor de acetilcolinesterasa tal como donepezilo;
  - un antagonista de prostaglandina E<sub>2</sub> de subtipo 4 (EP4) tal como *N*-[({2-[4-(2-*etil*-4,6-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1*S*)-1-({5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il}carbonil)amino]etil]benzoico;
  - un antagonista de leucotrieno B<sub>4</sub> tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxicroman-7-il)ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5*E*-hexenil]oxifenoxi]valérico (ONO-4057) o DPC-11870,
  - un inhibidor de 5-lipooxigenasa tal como zileutón, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-piran-4-il])fenoximetil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138) o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504);
  - un bloqueante de canal de sodio tal como lidocaína;
  - un antagonista de 5-HT<sub>3</sub> tal como ondansetrón;

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Dichas combinaciones ofrecen ventajas significativas, incluyendo actividad sinérgica, en la terapia.

40 Considerando que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto según la invención, puedan combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

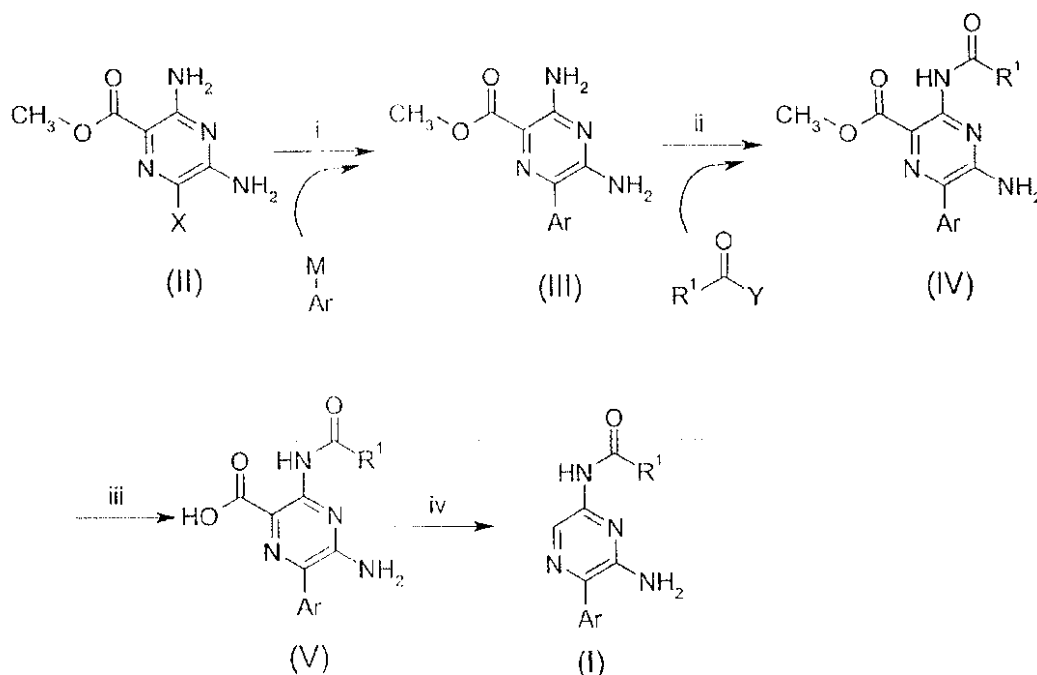
45 Por tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) según la invención, y medios para retener separadamente dichas composiciones tales como un recipiente, botella dividida o envase de lámina dividida. Es un ejemplo de dicho kit el familiar envase de blíster utilizado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

50 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede dotarse de un denominado recordatorio.

Todos los derivados de pirazina de fórmula (I) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en los procedimientos generales presentados a continuación o mediante modificaciones rutinarias de los mismos. La presente invención abarca también uno cualquiera o más de estos procedimientos para preparar los derivados de pirazina de fórmula (I), además de cualquier nuevo intermedio utilizado en la misma.

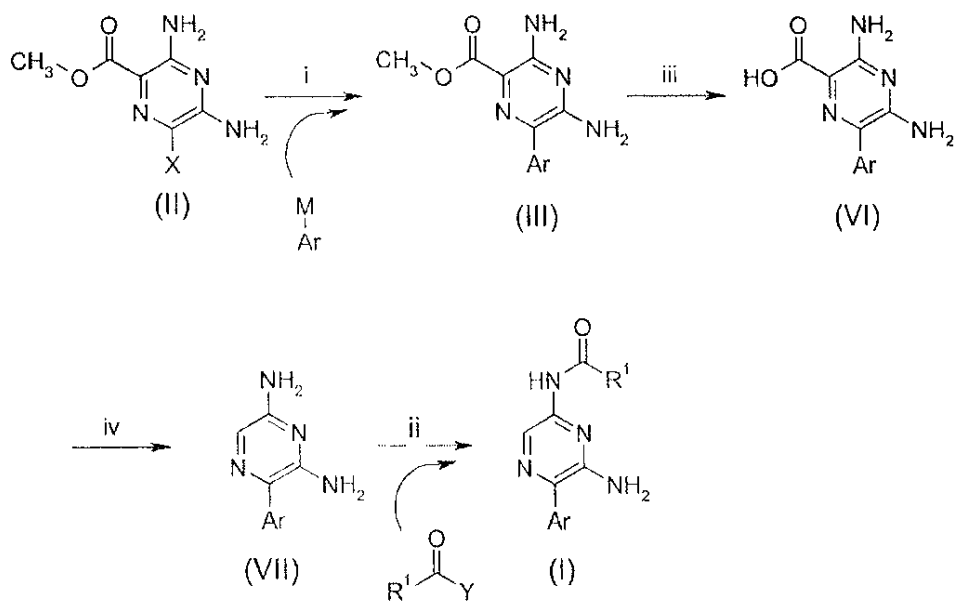
55 En los siguientes procedimientos generales, Ar y R<sup>1</sup> son como se definen anteriormente para un derivado de pirazina de fórmula (I), a menos que se indique otra cosa. Cuando se dan las relaciones de disolventes, las relaciones son en volumen.

Según un primer procedimiento, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V), como se ilustra en el esquema 1:



Esquema 1

- 5 M es un grupo metal o boro opcionalmente sustituido adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado tales como un trialquilestannano, dihidroxiborano, dialcoixborano o halocinc.
- X es un grupo adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado, típicamente Cl, Br o I.
- Y es un grupo saliente adecuado, típicamente Cl.
- 10 Los compuestos de fórmula (II) están comercialmente disponibles, en el caso del derivado clorado, o son conocidos en la bibliografía (*J. Med. Chem.* 1967, 10 (1), 66-75).
- 15 Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) mediante la etapa de procedimiento (i), una reacción de acoplamiento cruzado con  $ArM$  en presencia de un sistema catalizador adecuado (por ejemplo, paladio o níquel) y base. Se utilizan típicamente las condiciones "Suzuki", que comprenden 1,2-3 equivalentes de ácido borónico, base y 0,01-0,25 equivalentes de un catalizador de paladio con ligandos basados en fosfina en un disolvente orgánico a una temperatura de 50°C a 100°C. Las condiciones preferidas comprenden 2 equivalentes de ácido borónico, 1 equivalente de  $Cs_2CO_3$  y 0,1 equivalentes de  $Pd(PPh_3)_4$  en 1,4-dioxano/agua 2:1 a 80°C.
- 20 Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III) según la etapa de procedimiento (ii), un acoplamiento de tipo amida utilizando un cloruro de ácido o un ácido carboxílico activado mediante un agente adecuado, opcionalmente en presencia de un catalizador, en un disolvente adecuado. Las condiciones típicas comprenden cloruro de ácido y una amina de fórmula (III), con un exceso de base orgánica adecuada tal como  $Et_3N$ , lutidina o piridina en un disolvente adecuado, a una temperatura desde temperatura ambiente a 80°C. Las condiciones preferidas comprenden 1,5 equivalentes de cloruro de ácido en piridina a 60°C, o 1,5 equivalentes de lutidina en acetonitrilo a temperatura ambiente.
- 25 Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV) según la etapa de procedimiento (iii), una reacción de hidrólisis de éster en condiciones básicas o ácidas. Las condiciones típicas son mediadas por base, utilizando una base de metal alcalino tal como LiOH, NaOH, KOH o  $K_2CO_3$  en presencia de agua y un disolvente adecuado, a una temperatura desde temperatura ambiente a 100°C. Las condiciones preferidas comprenden 3 equivalentes de  $LiOH \cdot H_2O$  en  $CH_3OH/H_2O$  3:1 a 75°C.
- 30 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V) mediante descarboxilación en condiciones básicas o ácidas, requiriendo una temperatura de 50°C a 150°C (etapa de procedimiento (iv)). Las condiciones típicas comprenden un exceso de ácido acuoso en un disolvente orgánico adecuado a una temperatura de 50°C a 100°C. Preferiblemente, la etapa de descarboxilación se lleva a cabo a reflujo en HCl acuoso 1 N/1,4-dioxano 2:1.
- 35 Según un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VII) como se ilustra en el esquema 2.



Esquema 2

en las que M, X e Y son como se definen para el esquema 1.

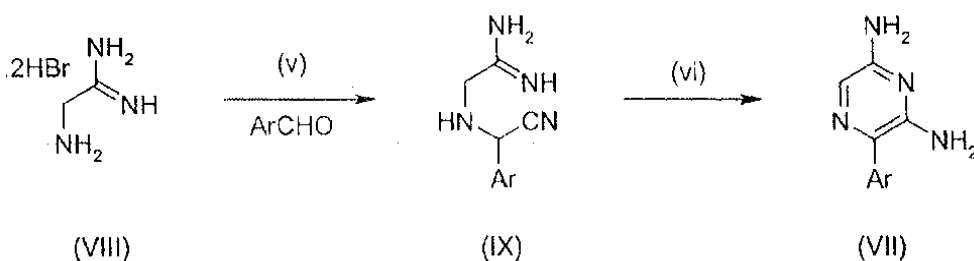
5 Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) según la etapa de procedimiento (i) como se describe anteriormente para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III) mediante hidrólisis de éster según la etapa de procedimiento (iii) como se describe anteriormente para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VI) mediante descarboxilación según la etapa de procedimiento (iv) como se describe anteriormente para el esquema 1.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VII) mediante una reacción de acoplamiento de tipo amida según la etapa de procedimiento (ii) como se describe anteriormente para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse también según un tercer procedimiento como se describe en el documento WO-A 98/3817 (esquema 3)



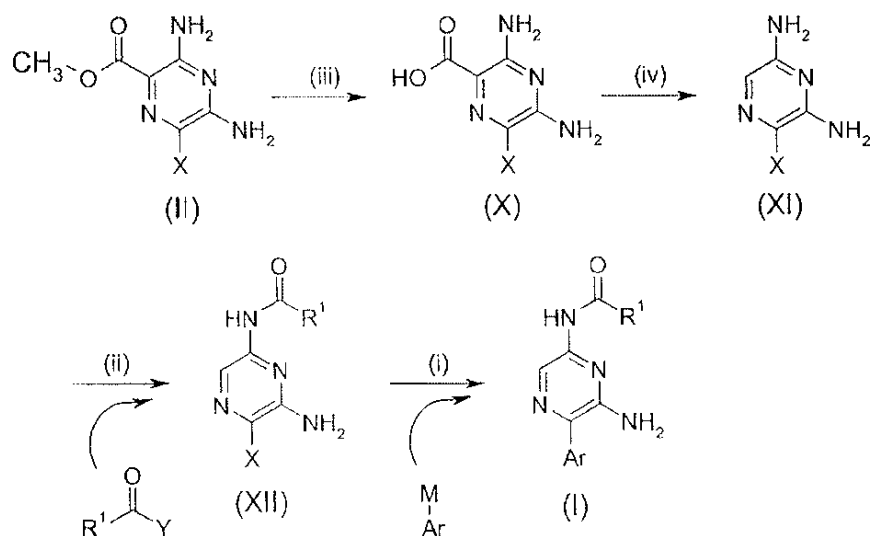
15

Esquema 3

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse según la etapa de procedimiento (v), haciendo reaccionar compuestos de fórmula (VIII) o una sal de los mismos, por ejemplo aminoacetamidina, con compuestos de fórmula ArCHO en presencia de una fuente de cianuro, por ejemplo, cianuro de potasio.

20 Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse mediante ciclación y oxidación de un compuesto de fórmula (IX) en presencia de hidróxido de litio en un disolvente alcohólico adecuado tal como metanol, con la reacción abierta al aire para oxidación.

Según un cuarto procedimiento, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XII) como se ilustra en el esquema 4



Esquema 4

M, X e Y son como se definen para el esquema 1.

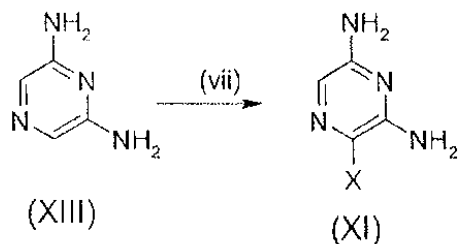
5 Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) mediante hidrólisis de éster según la etapa de procedimiento (iii) como se describe anteriormente para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (X) mediante descarboxilación según la etapa de procedimiento (iv) como se describe anteriormente para el esquema 1.

10 Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XI) mediante una reacción de acoplamiento de tipo amida según la etapa de procedimiento (ii) como se describe anteriormente para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XII) mediante una reacción de acoplamiento cruzado según la etapa de procedimiento (i) como se describe anteriormente para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse como alternativa a partir de compuestos de fórmula (XIII) como se ilustra en el esquema 5.



15

Esquema 5

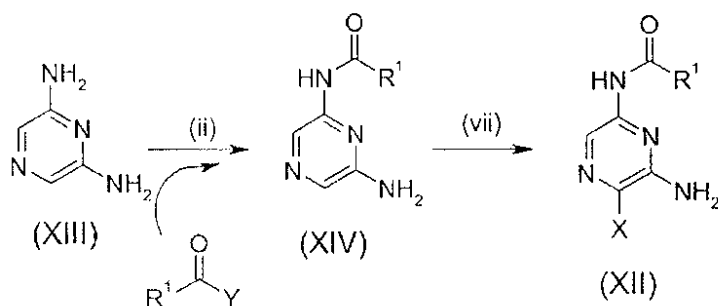
en la que X es un átomo de halógeno.

La 2,6-diaminopirazina puede prepararse como se describe en J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: "Organic and Bioorganic Chemistry", (1972-1999), 1973, 6, 606.

20 Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse mediante una reacción de halogenación electrófila según la etapa de reacción (vii). Las condiciones típicas comprenden la reacción de 2,6-diaminopirazina con un halógeno, opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo, yodo y acetato de plata o bromo en un disolvente adecuado. Las condiciones preferidas comprenden bromo en ácido acético a temperatura ambiente.

25 Como alternativa, los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIV) como se ilustra en el esquema 6.





Esquema 6

en la que Y es como se define para el esquema 1; y

X es un átomo de halógeno.

- 5 Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIII) mediante una reacción de acoplamiento de tipo amida según la etapa de procedimiento (ii) como se describe para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIV) mediante una reacción de halogenación electrófila según la etapa de procedimiento (vii) como se describe para el esquema 5.

- 10 Con respecto a los procedimientos generales anteriores, se entenderá fácilmente por el experto que cuando están presentes grupos protectores, éstos serán generalmente intercambiables con otros grupos protectores de naturaleza similar, por ejemplo, cuando se describe que una amina está protegida con un grupo *tert*-butoxicarbonilo, éste puede intercambiarse fácilmente con cualquier grupo protector de amina adecuado. Los grupos protectores adecuados se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", de T. Greene y P. Wuts (3ª edición, 1999, John Wiley and Sons).

- 15 La presente invención se refiere también a nuevos compuestos intermedios como se definen anteriormente, a todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y a todos los solvatos y complejos de sales de los mismos como se definen anteriormente en la presente memoria para derivados de pirazina de fórmula (I). La invención incluye todos los polimorfos de las especies citadas anteriormente y las formas cristalinas de las mismas.

- 20 Cuando se preparan derivados de pirazina de fórmula (I) según la invención, está abierto a un experto en la técnica seleccionar rutinariamente la forma de los compuestos intermedios que proporciona la mejor combinación de rasgos con este fin. Dichos rasgos incluyen punto de fusión, solubilidad, procesabilidad y rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto puede purificarse en el aislamiento.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos representativos.

- 25 Los espectros de resonancia magnética nuclear <sup>1</sup>H (RMN) fueron en todos los casos consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos ( $\delta$ ) se dan en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano utilizando abreviaturas convencionales para designar los picos principales: por ejemplo, s: singlete, d: doblete; t: triplete; c: cuartete; m: multiplete; a: ancho. Los espectros de masas (EM) se registraron utilizando ionización por electropulverización (IEP) o ionización química a presión atmosférica (IQPA). Se han utilizado las siguientes abreviaturas para disolventes comunes: CDCl<sub>3</sub>: deuterocloroformo; DMSO-d<sub>6</sub>: deuterodimetilsulfóxido; CD<sub>3</sub>OD: deuterometanol; THF: tetrahidrofurano. CLEM indica cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (T<sub>R</sub>= tiempo de retención). Cuando se dan las relaciones de disolventes, las relaciones están en volumen.

- 35 Ciertos compuestos de los ejemplos y preparaciones se purificaron utilizando cromatografía líquida de alta resolución preparativa automatizada (HPLC). Las condiciones de HPLC en fase inversa fueron en sistemas FractionLynx. Se sometieron las muestras disueltas en 1 ml de DMSO. Dependiendo de la naturaleza de los compuestos y de los resultados de un preanálisis, se realizó la purificación en condiciones ácidas o básicas a temperatura ambiente. Se llevaron a cabo operaciones ácidas en una columna Sunfire Prep C18 OBD (19 x 50 mm, 5  $\mu$ m), se llevaron a cabo operaciones básicas en una Xterra Prep MS C18 (19 x 50 mm, 5  $\mu$ m), ambas de Waters. Se utilizó un caudal de 18 ml/min con una fase móvil A: agua + 0,1% (v/v) de modificador y B: acetonitrilo + 0,1% (v/v) de modificador. Para las operaciones ácidas, el modificador fue ácido fórmico, para las operaciones básicas, el modificador fue dietilamina. Una bomba LC binaria Waters 2525 suministró una fase móvil con una composición de 5% de B durante 1 min, después se operó de 5% a 98% de B durante 6 min, seguido de una parada de 2 min a 98% de B. Se consiguió la detección utilizando un detector de absorbancia de longitud de onda dual 2487 de Waters fijado a 225 nm, seguido en serie por un detector PL-ELS 2100 de Polymer Labs y un espectrómetro de masas ZQ 2000 de 4 vías MUX de Waters en paralelo. Se fijó el PL 2100 ELSD a 30°C con 1,6 l/min de suministro de nitrógeno. Se ajustó el ZQ MS de Waters a los siguientes parámetros:

Voltaje de cono de EN+: 30 V, capilar: 3,20 kV,

Voltaje de cono de EN-: -30 V, capilar: -3,00 kV,

Gas de desolvatación: 600 l/h,

Temperatura fuente: 120°C,

Intervalo de barrido: 150-900 Da.

Se accionó la recogida de fracciones tanto por EM como por ELSD.

5 Se realizó el análisis de control de calidad utilizando un procedimiento de CLEM ortogonal al procedimiento preparativo. Se llevaron a cabo las operaciones ácidas en una Sunfire C18 (4,6 x 50 mm, 5 µm), las operaciones básicas se llevaron a cabo en una Xterra C18 (4,6 mm x 50 mm, 5 µm), ambas de Waters. Se utilizó un caudal de 1,5 ml/min con una fase móvil A: agua + 0,1% (v/v) de modificador y B: acetonitrilo + 0,1% (v/v) de modificador. Para operaciones ácidas, el modificador fue ácido fórmico, para operaciones básicas el modificador fue dietilamina. Una bomba LC binaria 1525 de Waters operó un gradiente de elución de 5% a 95% de B durante 3 min, seguido de 1 min de detención a 95% de B. Se consiguió la detección utilizando un detector MUX UV 2488 de Waters fijado a 225 nm seguido en serie por un detector PL-ELS 2100 de Polymer Labs y un espectrómetro de masas ZQ 2000 de 4 vías MUX de Waters en paralelo. Se fijó el PL 2100 ELSD a 30°C con 1,6 l/min de suministro de nitrógeno. Se ajustó el ZQ MS de Waters a los siguientes parámetros:

Voltaje de cono EN+: 25 V, capilar: 3,30 kV,

15 Voltaje de cono EN-: -30 V, capilar: -2,50 kV,

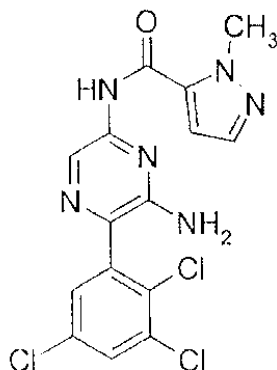
Gas de desolvatación: 800 l/h,

Temp. fuente: 150°C,

Intervalo de barrido: 160-900 Da.

#### Ejemplo 1

20 *N*-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (también conocida como [6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]amida del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico



#### PROCEDIMIENTO A

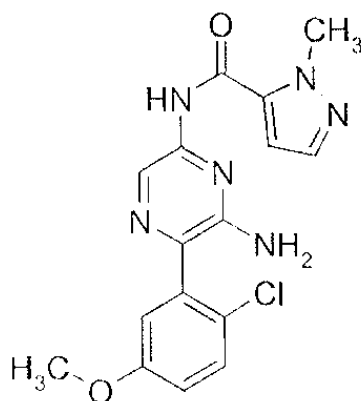
25 Se combinó *N*-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (preparación 2, 0,05 g, 0,198 mmol) con ácido 2,3,5-triclorobencenoborónico (0,062 g, 0,28 mmol), carbonato de cesio (0,045 g, 0,14 mmol) y tetraquitrifenilfosfinapaladio (0,016 g, 0,014 mmol), y se suspendieron en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). Se calentó la reacción a 75°C durante 5 horas y se añadieron alícuotas adicionales de carbonato de cesio (0,04 g) y tetraquitrifenilfosfinapaladio (0,01 g). Después de 1 hora adicional a 75°C, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo, se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:heptano 1:1, proporcionando el producto en forma de un sólido blanquecino (30 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,09 (s, 3H), 6,13 (s a, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,50-7,51 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,60 (s a, 1H).

EM m/z 397 [MH]<sup>+</sup>.

#### 35 Ejemplo 2

*N*-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida



### PROCEDIMIENTO B

5 Se añadió cloruro de oxalilo (11,3 g, 89,5 mmol) a una suspensión densa de ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (7,5 g, 59,5 mmol) en diclorometano (100 ml). Se añadió una gota de dimetilformamida y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadieron otros 7 ml de cloruro de oxalilo seguidos de 1 gota de dimetilformamida, y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la reacción a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano. Se disolvió el residuo en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) y se añadió a una solución de la 3-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 6, 9,0 g, 35,9 mmol) y lutidina (5,2 ml, 46,7 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (100 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas antes de concentrar a vacío. Se recogió el residuo con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con 100 ml de agua. Se recogió la fase orgánica y se lavó de nuevo con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, antes de secar sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrar a vacío, proporcionando una goma pegajosa. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:heptano 2:1, proporcionando el producto en forma de un sólido blanco.

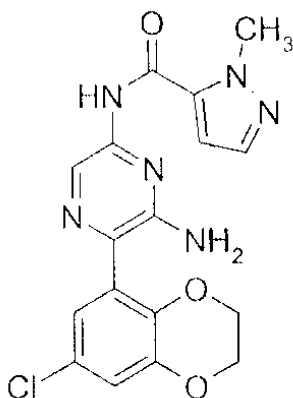
15 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,8 (3H, s), 4,1 (3H, s), 5,85 (2H, s a), 6,95 (1H, m), 7,05 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,5 (1H, m), 8,55 (1H, s).

CLEM, T<sub>R</sub>= 3,35 min.

EM m/z: 359 [MH]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 3

N-[6-Amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida



20

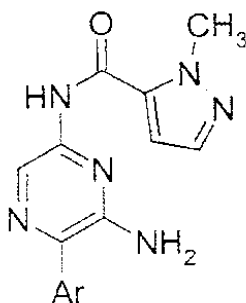
### PROCEDIMIENTO C

25 Se añadió cloruro de oxalilo (36 µl, 0,41 mmol) a una suspensión densa de ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (40 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadió una gota de dimetilformamida y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrar a vacío y destilar azeotrópicamente con diclorometano. Se disolvió el cloruro de ácido resultante en 1 ml de piridina anhidra y se añadió a una solución de 3-(7-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)pirazin-2,6-diamina (preparación 13, 50 mg, 0,18 mmol) en 2 ml de piridina anhidra. Se calentó la reacción a 60°C durante una noche antes de concentrar a vacío y repartir entre 5 ml de diclorometano y 5 ml de agua. Se separaron las fases utilizando un cartucho de separación de fases, se recogió la fase orgánica y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC preparativa.

30 CLEM, T<sub>R</sub>= 3,14 min.

EM m/z: 388 [MH]<sup>+</sup>.

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



mediante procedimientos análogos a los procedimientos A y B como se describen para los ejemplos 1 y 2 anteriores. A menos que se observe otra cosa, los detalles de preparación son como se describen para el procedimiento designado.

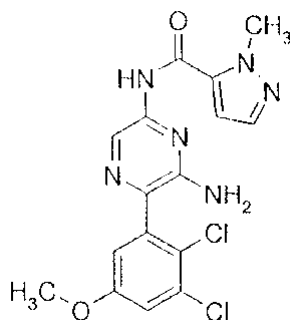
5

Nº de ej.	Ar	Nombre	Datos	Información de la preparación
4	2-cloro-5-fluorofenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 2,92 min EM m/z: 347 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento A utilizando <i>N</i> -(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida (preparación 2) y ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico
5	2,3-diclorofenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	EM m/z: 363 [MH] <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 4,25 (s, 3H), 4,45 (s a, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 8,04 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H)	Procedimiento A utilizando <i>N</i> -(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida (preparación 2) y 1,5 equivalentes de ácido 2,3-diclorofenilborónico, 1 equivalente de carbonato de cesio y 0,1 equivalentes de tetraquis(trifenilfosfina)paladio
6	2,5-dicloro-3-metoxifenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	EM m/z 393 [MH] <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 3,93 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 4,43 (s a, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,98 (s a, 1H), 8,97 (s, 1H)	Procedimiento A utilizando <i>N</i> -(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida (preparación 2), 2-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (preparación 20), 1 equivalente de carbonato de cesio y 0,1 equivalentes de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio

7	2,5-diclorofenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida (también conocida como [6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]amida del ácido 2-metil-2 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico)	EM m/z: 363 [MH] <sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): 4,10 (s, 3H), 6,00 (s a, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,50-7,60 (m, 4H), 8,60 (s, 1H), 10,60 (s a, 1H)	Procedimiento A, utilizando <i>N</i> -(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida (preparación 2) y ácido 2,5-diclorofenilborónico
8	2-cloro-3-metoxifenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-3-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	EM m/z: 359 [MH] <sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 3,97 (s, 3H), 4,26 (s, 3H), 4,47 (s a, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,99 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H)	Procedimiento B, utilizando 3-(2-cloro-3-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 15), 1,15 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxílico
9	2,3-dicloro-6-metoxifenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	EM m/z: 394 [MH] <sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 3,76 (s, 3H), 4,25 (s, 3H), 4,35 (s a, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,01 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H)	Procedimiento B, utilizando 3-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 14), 1,2 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxílico
10	2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]pirazin-2-il]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 2,67 min  EM m/z: 397 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento A: utilizando <i>N</i> -(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida (preparación 2) y ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)benzenoborónico. Calentado a 80°C durante 3 horas
11	2-cloro-5-cianofenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-5-cianofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	CLEM, T <sub>R</sub> = 2,31 min  EM EN+: 354, EN-: 352	Procedimiento A, utilizando <i>N</i> -(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida (preparación 2) y ácido 2-cloro-5-cianofenilborónico. Calentado a 80°C durante 3 horas.

**Ejemplo 12**

*N*-[6-Amino-5-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

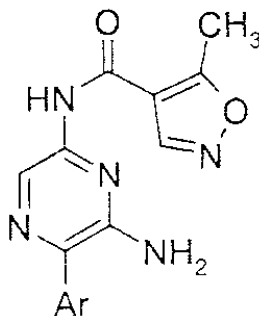


5 Se combinó *N*-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (preparación 2, 0,1 g, 0,396 mmol) con 2-(2,3-dicloro-5-metoxifenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (preparación 18) (0,156 g, 0,515 mmol), carbonato de cesio (0,129 g, 0,396 mmol) y tetraquitrifenilfosfinapaladio (0,046 g, 0,04 mmol) y se suspendió en una mezcla de 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml). Se calentó la reacción a 80°C durante 5 horas. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre una solución acuosa de carbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo (20 ml), se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:heptano 2:3 a 1:1, proporcionando el producto en forma de un sólido blanquecino (72 mg).

10 EM m/z: 393 [MH]<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,80 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 4,43 (s a, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,05 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H).

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:

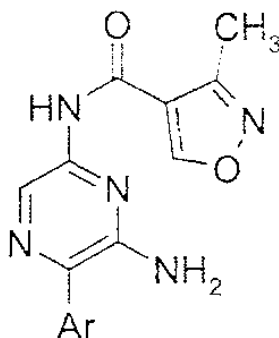


15 mediante procedimientos análogos a los procedimientos A y B, como se describe anteriormente para los ejemplos 1 y 2. A menos que se observe otra cosa, los detalles de la preparación son como se describen para el procedimiento designado.

Nº de ej.	Ar	Nombre	Datos	Información de la preparación
13	2,5-dicloro-3-metoxifenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)pirazin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 1,62 min EM m/z: 393 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 9), 1,5 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico. Se agitó durante 18 horas

14	2,3,5-triclorofenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida (también conocida como [6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]amida del ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico)	EM m/z 398 [MH] <sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,68 (s, 3H), 6,11 (s a, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 10,60 (s a, 1H)	Procedimiento A, utilizando <i>N</i> -(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-5-metilisoxazol-4-carboxamida (preparación 4) y ácido 2,3,5-triclorofenilborónico
15	2-cloro-5-metoxifenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	CLEM, T <sub>R</sub> = 2,30 min  EM m/z: 360 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico y 3-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 6)

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:

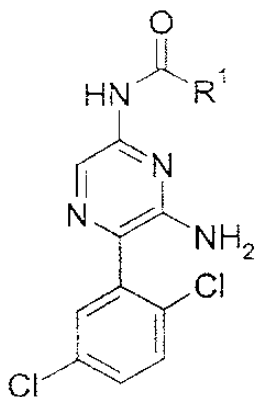


5 mediante procedimientos análogos a los procedimientos A y C como se describen anteriormente para los ejemplos 1 y 3. A menos que se observe otra cosa, los detalles de la preparación son como se describen para el procedimiento designado.

Nº de ej.	Ar	Nombre	Datos	Información de la preparación
16	2-clorofenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	EM m/z: 330 [MH] <sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 2,6 (s, 3H), 4,5 (s a, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,9 (s a, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,0 (s, 1H)	Procedimiento A, utilizando <i>N</i> -(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (preparación 3), 1,1 equivalentes de ácido 2-clorofenilborónico, 1,2 equivalentes de carbonato de cesio y 0,05 equivalentes de Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>  Calentado durante 1 hora a 80°C
17	2,3-diclorofenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	EM m/z 364 [MH] <sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 2,6 (s, 3H), 4,5 (s a, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,6 (m, 1H), 8,0 (s a, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,0 (s, 1H)	Procedimiento A, utilizando <i>N</i> -(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (preparación 3), 1,1 equivalentes de ácido 2,3-diclorofenilborónico, 1,5 equivalentes de carbonato de cesio, 0,2 equivalentes de Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> . Calentado durante 1 hora a 80°C

18	2,3,5-triclorofenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida (también conocida como [6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]amida del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico)	EM m/z: 398 [MH] <sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,42 (s, 3H), 6,15 (s a, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,69 (s a, 1H)	Procedimiento A, utilizando <i>N</i> -(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (preparación 3) y ácido 2,3,5-triclorofenilborónico
19	1-naftilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(1-naftil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida (también conocida como (6-amino-5-naftalen-1-ilpirazin-2-il)amida del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico)	EM m/z 346 [MH] <sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,50 (s, 3H), 5,70 (s a, 2H), 7,40-7,60 (m, 5H), 8,00 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,60 (s, 1H)  CLEM, T <sub>R</sub> = 2,86 min	Procedimiento A, utilizando <i>N</i> -(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (preparación 3) y ácido 1-naftalenborónico
20	2,5-diclorofenilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida (también conocida como [6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]amida del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico)	EM m/z: 366 [MH] <sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,40 (s, 3H), 6,00 (s a, 2H), 7,50-7,60 (m, 3H), 8,60 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 10,65 (s a, 1H)	Procedimiento A, utilizando <i>N</i> -(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (preparación 3) y ácido 2,5-diclorofenilborónico
21	7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	CLEM, T <sub>R</sub> = 3,21 min  EM m/z: 388 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento C, utilizando 3-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2,6-diamina (preparación 13) y ácido 3-metil-4-isoxazolcarboxílico

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



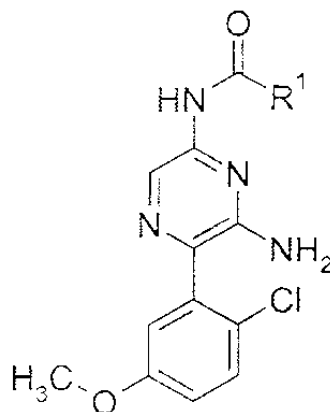


mediante procedimientos análogos a los procedimientos B y C como se describen anteriormente para los ejemplos 2 y 3, utilizando 3-(2,5-diclorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 11). A menos que se observe otra cosa, los detalles de la preparación son como se describen para el procedimiento designado.

Nº de ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Datos	Información de la preparación
22	isoxazol-3-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]isoxazol-3-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 3,77 min EM m/z: 350 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 3-isoxazolcarboxílico, 1,5 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido
23	4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	EM m/z 363 [MH] <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD): 2,4 (3H, s), 7,4-7,6 (3H, m), 8,75 (1H, s) CLEM T <sub>R</sub> = 2,56 min	Procedimiento C, utilizando ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Cloruro de ácido preparado utilizando cloruro de tionilo puro a 70°C
24	5-metilisoxazol-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 2,28 min EM m/z: 364 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico. Agitado durante 1 hora
25	1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 2,82 min EM m/z= 407 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxílico (preparación 29)
26	isoxazolil-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]isoxazol-4-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 2,80 min EM m/z: 350 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 4-isoxazolcarboxílico
27	1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 2,83 min EM m/z 407 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico (preparación 30)

5

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



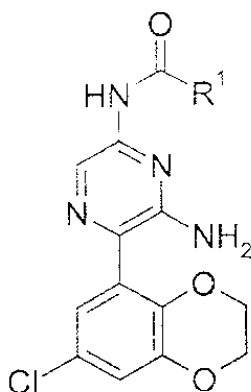
mediante procedimientos análogos a los procedimientos B y C como se describen anteriormente para los ejemplos 2 y 3 y utilizando 3-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 6). A menos que se observe otra cosa, los detalles de la preparación son como se describen para el procedimiento designado.

5

Nº de ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Datos	Información de la preparación
28	3-metilisoxazol-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 3,46 min EM m/z: 360 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento C utilizando 1,5 equivalentes de cloruro de ácido, preparado a partir de ácido 3-metil-4-isoxazolcarboxílico
29	4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 2,63 min EM m/z: 360 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento C utilizando ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Se prepara el cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo puro a 70°C. Se deja la formación de enlace amida durante 2 horas después a temperatura ambiente durante una noche. Se añade otro equivalente de cloruro de ácido y se deja la reacción durante 4 días
30	5-isopropil-isoxazol-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-5-isopropilisoxazol-4-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 3,40 min EM m/z: 388 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 5-isopropilisoxazol-4-carboxílico. Se deja la formación de cloruro de ácido durante 1 hora
31	3-etil-5-metilisoxazol-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-etil-5-metilisoxazol-4-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 2,15 min EM m/z: 388 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 3-etil-5-metilisoxazol-4-carboxílico. Se prepara el cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo a 60°C durante una noche
32	isoxazol-5-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]isoxazol-5-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 2,66 min EM m/z: 346 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido isoxazol-5-carboxílico

33	isoxazol-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]isoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R=$ 2,93 min EM $m/z:$ 345 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4-isoxazolcarboxílico
34	1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	CLEM $T_R=$ 2,98 min EM $m/z:$ 402 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxílico (preparación 29)
35	1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	CLEM $T_R=$ 2,63 min EM $m/z:$ 403 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico (preparación 30)
36	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R=$ 4,3 min EM $m/z:$ 374 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento C, utilizando ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico
37	isoxazol-3-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]isoxazol-3-carboxamida	CLEM $T_R=$ 3,48 min EM, $m/z:$ 346 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando 1,5 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-isoxazolcarboxílico
38	5-propilisoxazol-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-5-propilisoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R=$ 2,72 min EM $m/z$ 386 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 5-propil-4-isoxazolcarboxílico. Se deja la formación de cloruro de ácido durante 1 hora

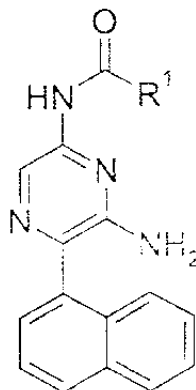
Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



5 mediante procedimientos análogos a los procedimientos B y C, como se describe anteriormente para los ejemplos 2 y 3, utilizando 3-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2,6-diamina (preparación 13). A menos que se observe otra cosa, los detalles de la preparación son como se describen en el procedimiento designado.

Nº de ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Datos	Información de la preparación
39	5-metilisoxazol-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	EM m/z: 388 [MH] <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,7 (3H, s), 4,25 (4H, m), 5,9 (2H, s a), 6,85 (1H, s), 7,0 (1H, s), 8,6 (1H, s), 9,2 (1H, s), 10,5 (1H, s a) CLEM T <sub>R</sub> = 2,74 min	Procedimiento B, utilizando 1,5 equivalentes de lutidina y 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico
40	isoxazol-5-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2-il]isoxazol-5-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 2,82 min EM m/z: 374 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido isoxazol-5-carboxílico
41	4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 3,10 min EM m/z: 389 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Se prepara el cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo puro a 70°C
42	isoxazol-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2-il]isoxazol-4-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 3,11 min EM m/z: 374 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 4-isoxazolcarboxílico
43	isoxazol-3-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2-il]isoxazol-3-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 3,07 min EM m/z: 373 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 3-isoxazolcarboxílico

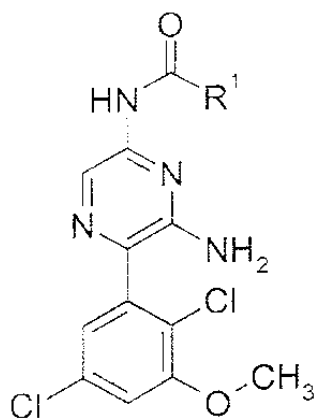
Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



5 mediante procedimientos análogos a los procedimientos B y C, como se describe anteriormente para los ejemplos 2 y 3, utilizando 3-(1-naftil)pirazin-2,6-diamina (preparación 8). A menos que se observe otra cosa, los detalles de la preparación son como se describen para el procedimiento designado.

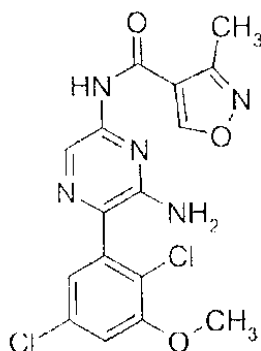
Nº de ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Datos	Información de la preparación
44	4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(1-naftil)pirazin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 2,76 min EM m/z 346 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Se preparó el cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo puro a 70°C. Se dejó la formación de enlace amida durante 4 días
45	isoxazol-3-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(1-naftil)pirazin-2-il]isoxazol-3-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 3,65 min EM m/z: 332 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 3-isoxazolcarboxílico
46	1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(1-naftil)pirazin-2-il]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	EM m/z: 345 [MH] <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): 4,1 (s, 3H), 5,7 (s a, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (s, 1H). CLEM T <sub>R</sub> = 2,72 min	Procedimiento C, utilizando ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxílico

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



- 5 mediante procedimientos análogos al procedimiento B, como se describe anteriormente para los ejemplos 2, utilizando 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 9). A menos que se observe otra cosa, los detalles de la preparación son como se describen para el procedimiento designado.

Nº de ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Datos	Información de la preparación
47	4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)pirazin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 3,43 min EM m/z= 394 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Se preparó el cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo puro a 70°C. Se dejó la formación de enlace amida durante 4 días
48	isoxazol-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)pirazin-2-il]isoxazol-4-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 3,11 min EM m/z: 379 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 4-isoxazolcarboxílico. Se dejó la formación de enlace amida durante 4 días

**Ejemplo 49***N*-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida

- 5 Se añadió cloruro de oxalilo (515 µl, 5,90 mmol) a una suspensión densa de ácido 3-metil-4-isoxazolcarboxílico (500 mg, 3,93 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadió una gota de dimetilformamida y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrar a vacío y destilar azeotrópicamente con diclorometano.
- 10 Se disolvió el residuo en CH<sub>3</sub>CN (3,93 ml), proporcionando una solución 1 M. Se añadió la solución 1 M del cloruro de ácido resultante (0,526 ml, 0,526 mmol) a una solución de 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 9, 0,15 g, 0,526 mmol) y lutidina (89 µl, 0,787 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 días antes de concentrar a vacío. Se recogió el residuo con 10 ml de diclorometano, se lavó con 5 ml de agua y se separaron las dos fases utilizando un cartucho de separación de fases. Se concentró la fase orgánica a vacío, proporcionando un sólido cremoso. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:heptano 1:1, proporcionando 62 mg del producto del título en forma de un sólido/espuma blanco.

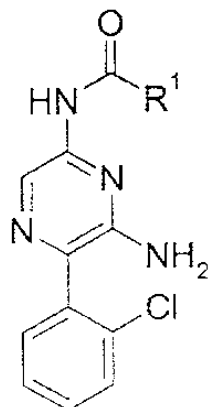
15 EM m/z: 394 [MH]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,4 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,0 (s a, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 10,65 (s a, 1H).

CLEM T<sub>R</sub>= 2,85 min.

20

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



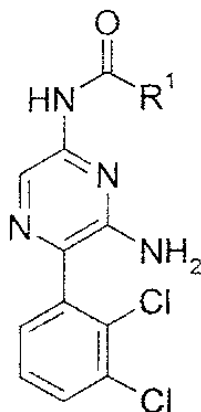
- 5 mediante procedimientos análogos a los procedimientos A y B como se describen anteriormente para los ejemplos 1 y 2. A menos que se observe otra cosa, los detalles de la preparación son como se describen para el procedimiento designado.

10

Nº de ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Datos	Información de la preparación
50	5-metilisoxazol-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 3,00 min EM m/z: 330 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando 3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 10) y ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico. Se dejó la formación de cloruro de ácido durante 1 hora
51	5-isopropil-isoxazol-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-5-isopropilisoxazol-4-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 3,17 min EM m/z: 358 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando 3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 10) y ácido 5-isopropilisoxazol-4-carboxílico
52	isoxazol-3-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]isoxazol-3-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 2,96 min EM m/z: 316 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando 3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 10) y ácido 3-isoxazolcarboxílico. Se dejó la formación de cloruro de ácido durante 1 hora. Se dejó la acilación durante 3 horas
53	isoxazol-5-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]isoxazol-5-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> =3,05 min EM m/z: 316 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando 3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 10) y ácido isoxazol-5-carboxílico. Se dejó la formación de cloruro de ácido durante 1 hora. Se dejó la acilación durante 3 horas

(cont.)				
54	isoxazol-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]isoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R=2,84$ min EM $m/z: 316$ $[MH]^+$	Procedimiento B, utilizando 3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 10) y ácido 4-isoxazolcarboxílico. Se dejó la formación de cloruro de ácido durante 1 hora. Se dejó la acilación durante 2 horas
55	4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	CLEM $T_R= 3,23$ min EM $m/z: 331$ $[MH]^+$	Procedimiento B, utilizando 3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 10) y ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Se preparó el cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo puro a 70°C
56	1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	CLEM $T_R= 2,86$ EM $m/z: 373$ $[MH]^+$	Procedimiento B, utilizando 3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 10) y ácido 1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxílico (preparación 29). Se dejó la formación de cloruro de ácido durante 1 hora
57	1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	CLEM $T_R= 2,75$ min EM $m/z: 329$ $[MH]^+$	Procedimiento A, utilizando <i>N</i> -(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida (preparación 2) y ácido 2-clorofenilborónico

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



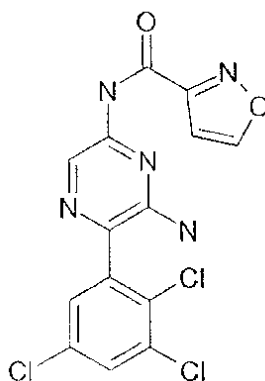
5 Mediante procedimientos análogos al procedimiento B, como se describe anteriormente para el ejemplo 2, utilizando 3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 7). A menos que se observe otra cosa, los detalles de la preparación son como se describen para el procedimiento designado.



Nº de ej.	R <sup>1</sup>	Nombre	Datos	Información de la preparación
58	1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 3,09 min EM m/z: 406 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxílico (preparación 29). Se dejó la formación de enlace amida durante 4 días
59	4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 3,37 min EM m/z: 364 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Se preparó el cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo puro a 70°C. Se dejó la formación de enlace amida durante 4 días
60	isoxazol-4-ilo	<i>N</i> -[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]isoxazol-4-carboxamida	CLEM T <sub>R</sub> = 3,02 min EM m/z: 349 [MH] <sup>+</sup>	Procedimiento B, utilizando ácido 4-isoxazolcarboxílico. Se dejó la formación de enlace amida durante 18 horas

**Ejemplo 61**

*N*-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]isoxazol-3-carboxamida



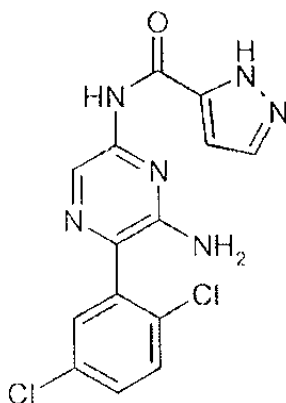
- 5 Se preparó *N*-[6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]isoxazol-3-carboxamida mediante un procedimiento análogo al procedimiento B, como se describe anteriormente para el ejemplo 2, utilizando ácido 3-isoxazolcarboxílico y 3-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 12).

CLEM T<sub>R</sub>= 4,07 min.

EM m/z 386 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 62**

- 10 *N*-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida



Se añadió cloruro de oxalilo (0,17 ml, 1,9 mmol) a una suspensión densa de ácido 2-(2-trimetilsilanilmetoxietil)-2H-pirazol-3-carboxílico (*Heterocycles* (1992), 34, 303-314) (428 mg, 1,76 mmol) en diclorometano (15 ml), se añadió 1 gota de dimetilformamida y se agitó la reacción a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 hora antes de concentrar a vacío y destilar azeotrópicamente con diclorometano. Se disolvió el cloruro de ácido resultante en 5 ml de acetonitrilo y se añadió a una solución de 3-(2,5-diclorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 11, 300 mg, 1,18 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y 2,6-lutidina (0,21 ml, 1,8 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 72 horas antes de concentrar a vacío, después se repartió entre 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío, proporcionando un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo, heptano 1:2), proporcionando 52 mg del producto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) 0,00 (s, 9H), 1,90 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,022 ml, 0,0212 mmol, solución 1,0 M en tetrahydrofurano) a una suspensión del producto de acilación anterior (10 mg, 0,21 mmol) en tetrahydrofurano (3 ml) y se calentó la reacción a 65°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió el residuo entre 5 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo resultante en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa.

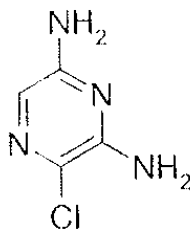
CLEM T<sub>R</sub> = 2,04 min.

EM m/z: 349 [MH]<sup>+</sup>.

Las siguientes preparaciones ilustran la preparación de ciertos intermedios utilizados para preparar los ejemplos anteriores.

#### Preparación 1

##### 3-Cloropirazin-2,6-diamina

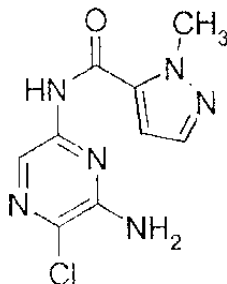


Se añadió hidróxido de litio (12,4 g, 0,30 mol) a una suspensión agitada de éster metílico del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxílico (20 g, 99 mmol) en metanol (300 ml) y agua (120 ml), y se calentó la reacción a 90°C durante 1,5 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. Se concentró la reacción a vacío, proporcionando una suspensión densa amarilla, se suspendió ésta en 1,4-dioxano (350 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de HCl (200 ml). Se calentó la mezcla a 100°C durante 2 horas y después se dejó enfriar antes de retirar el 1,4-dioxano a vacío. Se llevó la solución acuosa resultante a pH 8 utilizando carbonato de sodio (acuoso saturado) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (300 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío, proporcionando un sólido amarillo (11,7 g, 82%).

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 5,95 (s a, 2H), 6,02 (s a, 2H), 6,82 (s, 1H).

EM m/z: 147 [MH]<sup>+</sup>.

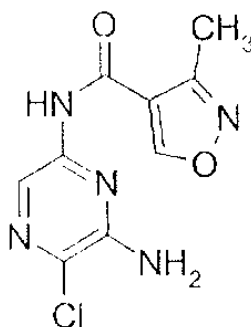
#### Preparación 2

N-(6-Amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

5 Se añadió cloruro de oxalilo (0,288 ml, 3,32 mmol) a una suspensión de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,279 g, 2,21 mmol) en diclorometano (5 ml) seguido de 1 gota de dimetilformamida. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas antes de concentrar a vacío y destilar azeotrópicamente con diclorometano. Se recogió el residuo con piridina (1 ml), se añadió a una solución de 3-cloropirazin-2,6-diamina (preparación 1) (0,16 g, 1,11 mmol) y se calentó la mezcla a 60°C durante 3 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:heptano 1:1, proporcionando el producto en forma de un sólido pálido (100 mg).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 4,05 (s, 3H), 6,60 (s a, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,60 (s a, 1H).

EM m/z: 255 [MH] $^+$ .

Preparación 3N-(6-Amino-5-cloropirazin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida

15 Se añadió cloruro de oxalilo (0,06 ml, 0,69 mmol) a una solución de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (0,06 g, 0,48 mmol) seguido de 1 gota de dimetilformamida. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas antes de concentrar a vacío y destilar azeotrópicamente con diclorometano. Se recogió el residuo con piridina (1 ml), se añadió a una solución de 3-cloropirazin-2,6-diamina (preparación 1) (0,035 g, 0,24 mmol) en piridina anhidra (3 ml) y se calentó la mezcla a 50°C durante 3 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:heptano 1:1, proporcionando el producto en forma de un sólido blanco (30 mg).

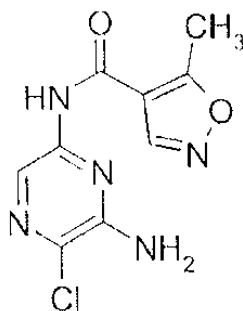
20 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 2,40 (s, 3H), 6,60 (s a, 2H), 8,35 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 10,65 (s a, 1H).

CLEM  $T_R$ = 2,35 min.

EM m/z: 254 [MH] $^+$ .

25 Preparación 4

N-(6-Amino-5-cloropirazin-2-il)-5-metilisoxazol-4-carboxamida



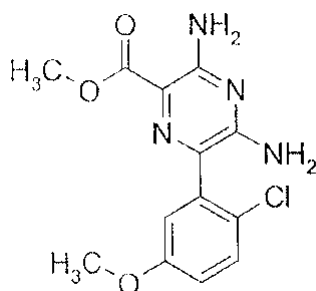
- 5 Se añadió cloruro de oxalilo (0,8 ml, 10,3 mmol) a una solución de ácido 5-metiloxazol-4-carboxílico (1 g, 6,9 mmol) en diclorometano (30 ml) seguido de 1 gota de dimetilformamida. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas antes de concentrar a vacío y destilar azeotrópicamente con diclorometano. Se recogió el residuo con piridina (3 ml), se añadió a una solución de 3-cloropirazin-2,6-diamina (preparación 1) (0,65 g, 4,6 mmol) en piridina anhidra (30 ml) y se calentó la mezcla a 50°C durante 3 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:heptano 1:1, proporcionando el producto en forma de un sólido blanco (360 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 2,51 (s, 3H), 6,71 (s a, 2H), 8,35 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,63 (s a, 1H).

- 10 EM m/z: 254  $[\text{MH}]^+$ .

#### Preparación 5

#### Éster metílico del ácido 3,5-diamino-6-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-carboxílico



#### **PROCEDIMIENTO D**

- 15 Se añadieron ácido 2-cloro-5-metoxibencenoborónico (20 g, 107 mmol), carbonato de cesio (17,5 g, 53,7 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (620 mg, 0,54 mmol) a una suspensión de éster metílico del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxílico (10,9 g, 53,7 mmol) en 220 ml de 1,4-dioxano y agua (40 ml). Se calentó la reacción en un baño de aceite a 70-75°C durante 2 horas. Se enfrió después la reacción y se vertió en 500 ml de agua. Se agitó la suspensión densa resultante durante 10 minutos antes de filtrar a vacío. El sólido beige recogido se suspendió
- 20 después en 100 ml de metanol, se agitó durante 15 minutos, después se filtró, lavando la torta de filtrado con metanol, y se secó a vacío, proporcionando 17,4 g del producto del título.

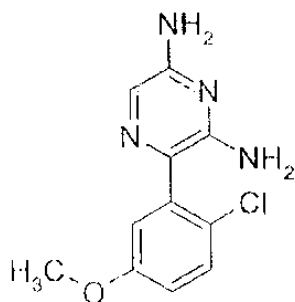
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): RMN (DMSO): 3,65 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,4 (s a, 2H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,05 (s a, 2H), 7,4 (d, 2H).

CLEM  $T_R$  = 3,74 min.

- 25 EM m/z 309  $[\text{MH}]^+$ .

#### Preparación 6

#### 3-(2-Cloro-5-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina

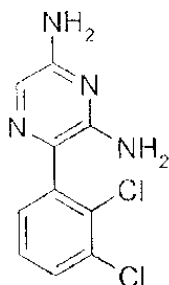
**PROCEDIMIENTO E**

5 Se añadió LiOH (6,7 g, 160 mmol) a una suspensión de éster metílico del ácido 3,5-diamino-6-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-carboxílico (preparación 5, 16,5 g, 53,4 mmol) en 255 ml de metanol y 76 ml de agua y se agitó la reacción a 90°C durante 2 horas. Se concentró la reacción a vacío hasta sequedad. Se suspendió el residuo en 380 ml de 1,4-dioxano y se añadieron 230 ml de HCl 2 N. Se calentó la reacción a 100°C durante 1 hora antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar a vacío. Se alcalinizó el residuo con NH<sub>3</sub> 880 y se extrajo con 2 x 300 ml de acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo sólido con dietiléter y se filtró, proporcionando 10 g de un sólido amarillo claro.

10 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,25 (3H, s), 5,2 (s a, 2H), 5,9 (s a, 2H), 6,8 (d, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,4 (d, 1H).

CLEM T<sub>R</sub> = 2,92 min.

EM m/z: 251 [MH]<sup>+</sup>.

Preparación 73-(2,3-Diclorofenil)pirazin-2,6-diamina

15

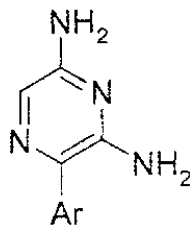
**PROCEDIMIENTO F**

20 Se agitaron cianuro de potasio (500 mg, 7,7 mmol) y dibromhidrato de 2-aminoacetamida (1,77 g, 7,5 mmol) en metanol (15 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 2,3-diclorobenzaldehído (1,34 g, 7,68 mmol) y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,0 g, 23,8 mmol) y se agitó la mezcla abierta a la atmósfera a temperatura ambiente durante 24 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (80 ml) y agua (50 ml). Se lavó la solución de acetato de etilo con agua (30 ml), después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío, proporcionando una goma marrón clara. Se purificó ésta utilizando cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando 370 mg del producto del título en forma de una goma marrón.

25 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 4,26 (s a, 2H), 4,43 (s a, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,50 (d, 1H).

EM m/z: 257 [MH]<sup>+</sup>.

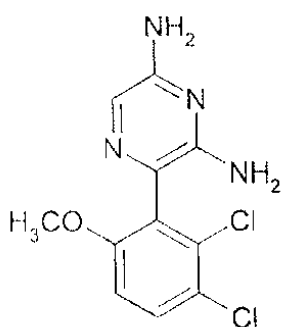
Se prepararon los siguientes intermedios de fórmula general:



5 mediante un procedimiento de dos etapas análogo al procedimiento D seguido por el procedimiento E. A menos que se observe otra cosa, los detalles de la preparación son como se describen anteriormente para las preparaciones 5 y 6.

Nº de preparación	Nombre	Datos	Información de la preparación
8	3-(1-naftil)pirazin-2,6-diamina	EM m/z 237 [MH] <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): 5,1 (2H, s a), 5,9 (2H, s a), 7,25 (1H, s), 7,4-7,6 (5H, m), 7,9 (2H, m)	Procedimiento D, utilizando ácido 1-naftalenoborónico. Procedimiento E, utilizando 3 equivalentes de LiOH a 75°C durante 5 horas, seguido de HCl 1 N durante 2,5 horas
9	3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)-pirazin-2,6-diamina	EM m/z: 285 [MH] <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 3,95 (s, 3H), 4,35 (s a, 2H), 4,5 (s a, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,5 (s, 1H)	Procedimiento D, utilizando 2-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (preparación 20). Procedimiento E, utilizando 5 equivalentes de LiOH a 90°C durante 1 hora, seguido de HCl 2 M a 100°C durante 2 horas
10	3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina	EM m/z: 221 [MH] <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): 5,20 (s a, 2H), 5,90 (s a, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,45-7,50 (m, 1H). CLEM T <sub>R</sub> = 2,01 min	Procedimiento D, utilizando ácido 2-clorofenilborónico
11	3-(2,5-diclorofenil)pirazin-2,6-diamina	EM m/z: 255 [MH] <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): 5,49 (2H, s a), 6,03 (2H, s a), 7,15 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,52 (1H, d)	Procedimiento D, utilizando ácido 2,5-diclorofenilborónico
12	3-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2,6-diamina	EM m/z 289 [MH] <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) 4,23 (2H, s a), 4,41 (2H, s a), 7,35 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,50 (1H, s)	Procedimiento D, utilizando 10% en moles de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y ácido 2,3,5-triclorofenilborónico

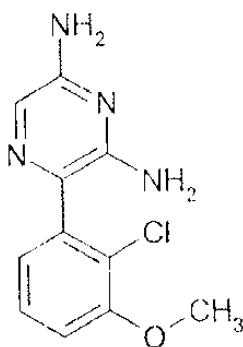
(cont.)			
13	3-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2,6-diamina	EM m/z: 279 [MH] <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 4,28 (4H, m), 4,40 (2H, s a), 4,46 (2H, s a), 6,91 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,47	Procedimiento D, utilizando tetraquis(trifenilfosfina) paladio al 10% en moles y ácido (7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)borónico (preparación 23). Se utilizaron 1,5 equivalentes de LiOH para la hidrólisis de éster (procedimiento E)

Preparación 143-(2,3-Dicloro-6-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina

- 5 Se preparó 3-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina mediante un procedimiento análogo al procedimiento F, como se describe anteriormente para la preparación 7, y utilizando 2,3-dicloro-6-metoxibenzaldehído (preparación 27). Se agitó la reacción durante 5 horas con LiOH/aire.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,76 (s, 3H), 4,12 (s a, 2H), 4,35 (s a, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,52 (s, 1H).

EM m/z: 287 [MH]<sup>+</sup>.

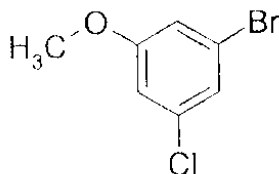
10 Preparación 153-(2-Cloro-3-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina

Se preparó 3-(2-cloro-3-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina mediante un procedimiento análogo al procedimiento F como se describe anteriormente para la preparación 7, y utilizando 2-cloro-3-metoxibenzaldehído.

- 15 RMN (CD<sub>3</sub>OD): 3,9 (3H, s), 6,95 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,2 (1H, s), 7,35 (1H, m).

EM m/z: 251 [MH]<sup>+</sup>.

Preparación 161-Bromo-3-cloro-5-metoxibenceno



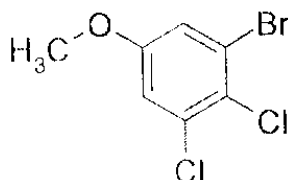
- 5 Se añadió metóxido de sodio (64 g, 1,18 mol) a una solución de 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno (25 g, 0,12 mol) en metanol (800 ml). Se calentó la reacción a reflujo durante 9 días. Se concentró después a vacío la reacción a un quinto del volumen (150 ml), se enfrió y se añadió agua (1.000 ml). Se extrajo la mezcla con dietiléter (3 x 150 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 100 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó, proporcionando el producto del título (24,6 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,80 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

CG-EM m/z: 222  $[\text{MH}]^+$ ,  $T_R$  = 3,86 min.

Preparación 17

- 10 1-Bromo-2,3-dicloro-5-metoxibenceno



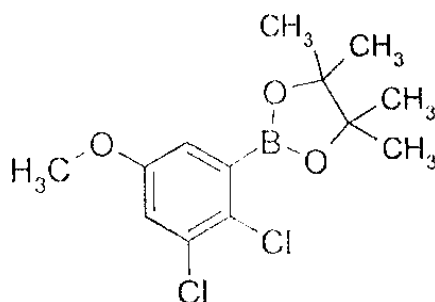
- 15 Se agitaron 1-bromo-3-cloro-5-metoxibenceno (preparación 16, 6,0 g, 27 mmol) y ácido tricloroisocianúrico (2,3 g, 9,9 mmol) en dimetilformamida (100 ml) a 50°C durante 3 horas. Se añadió n-heptano y se filtró la mezcla retirando las impurezas insolubles. Se concentró después la mezcla a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con n-heptano:acetato de etilo 9:1, proporcionando el producto del título en forma de un sólido blanco (5,0 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,80 (s, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,20 (s, 1H).

CG-EM m/z: 256  $[\text{MH}]^+$ ,  $T_R$  = 4,60 min.

Preparación 18

- 20 2-(2,3-Dicloro-5-metoxifenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



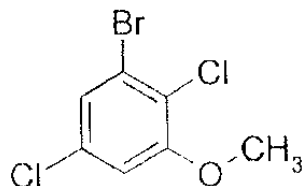
- 25 Se combinaron 1-bromo-2,3-dicloro-5-metoxibenceno (preparación 17, 1,3 g, 5,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,4 g, 5,6 mmol), acetato de potasio (1,5 g, 15 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,37 g, 0,51 mmol) y se agitaron en dimetilsulfóxido (10 ml) durante 5 horas a 83°C en un recipiente sellado. Se vertió después la mezcla en hielo y se extrajo con dietiléter. Se secó la fase orgánica y se evaporó. Se agitó el residuo en n-heptano, se filtró y se evaporó. Se realizó esta reacción tres veces y se combinó el material bruto para purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con n-heptano:acetato de etilo 9:1, proporcionando el producto en forma de un aceite amarillo (3,1 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,40 (s, 12H), 3,80 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

- 30 CG-EM m/z: 304  $[\text{MH}]^+$ ,  $T_R$  = 5,78 min.

Preparación 19



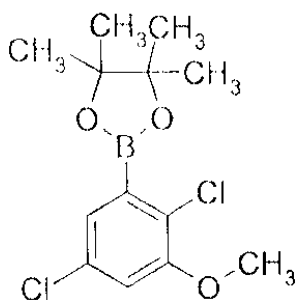
1-Bromo-2,5-dicloro-3-metoxibenceno

5 Se agitaron 1-bromo-2,5-dicloro-3-fluorobenceno (40 g, 0,16 mol) y metóxido de sodio (44,3 g, 0,82 mol) en metanol (500 ml) a temperatura de reflujo durante 16 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y después se inactivó con agua (500 ml). Se extrajo la mezcla con dietiléter (3 x 300 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó, proporcionando el producto en forma de un sólido blanco (40 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,90 (s, 3H), 6,86 (d, 1H), 7,26 (d, 1H).

EM m/z: 256  $[\text{MH}]^+$ .

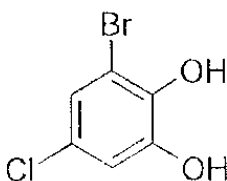
CG-EM m/z 256  $[\text{MH}]^+$ ,  $T_R = 4,58$  min.

10 Preparación 202-(2,5-Dicloro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

15 Se combinaron 1-bromo-2,5-dicloro-3-metoxibenceno (preparación 19, 10 g, 39 mmol), bis(pinacolato)diboro (10,9 g, 43 mmol), acetato de potasio (11,5 g, 117 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2,8 g, 4,0 mmol) y se agitó en dimetilsulfóxido (100 ml). Se purgó el matraz de reacción con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentar a  $80^\circ\text{C}$  durante 16 horas. Se enfrió la mezcla y se retiró el dimetilsulfóxido a vacío. Se repartió el residuo entre agua (500 ml) y diclorometano (3 x 200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (300 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó, proporcionando un aceite negro. Se disolvió el residuo en dietiléter (200 ml) y se filtró a través de un tapón de sílice, proporcionando un aceite verde. Se purificó éste utilizando cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con heptano:dietiléter 7:1, proporcionando 5,6 g del producto del título en forma de un sólido blanco.

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,40 (s, 12H), 3,89 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,20 (s, 1H).

CG-EM m/z: 304  $[\text{MH}]^+$ ;  $T_R = 5,75$  min.

Preparación 213-Bromo-5-clorobenceno-1,2-diol

25 Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (21,4 g de una solución acuosa al 35%, 0,22 mol) durante 15 minutos a una suspensión agitada de 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (49,5 g, 0,21 mol) en NaOH acuoso 0,5 N (500 ml, 0,25 mol) a  $40^\circ\text{C}$ , y se agitó la mezcla resultante durante 16 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con NaOH acuoso 1 N (200 ml) y se lavó con dietiléter (3 x 300 ml). Se acidificó la fase acuosa con HCl concentrado hasta pH 2 y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 200 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido rojo/marrón (46,0 g, 99%).

30

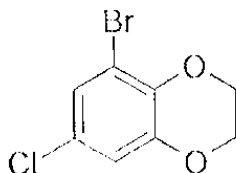
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5,40 (s, 1H), 5,55 (s a, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

EM m/z 224  $[\text{MH}]^+$ .

P.f.: 71-73°C.

#### Preparación 22

##### 5 5-Bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina



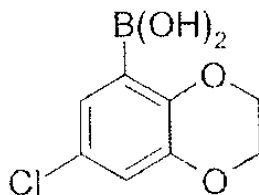
10 Se añadió una mezcla de 3-bromo-5-clorobenceno-1,2-diol (preparación 21, 2,68 g, 12 mmol) y NaOH (1,06 g, 26,2 mmol) en agua (10 ml) durante 4 horas a una solución de 1,2-dibromoetano (1,44 ml, 16 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (96 mg, 2,5% en moles) en agua (8 ml) a reflujo en atmósfera de nitrógeno, y se agitó durante una noche la mezcla resultante. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). Se extrajo la mezcla con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 100 ml) y se concentraron los extractos orgánicos combinados a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (pentano:diclorometano 9:1) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite amarillo (1,78 g, 60%), que cristalizó en reposo dando un sólido amarillo.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4,27 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,10 (d, 1H).

15 P.f.: 56,5-58,0°C.

#### Preparación 23

##### Ácido (7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)borónico



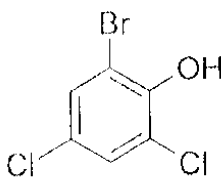
20 Se añadió n-butil-litio (2,63 ml de una solución 2,5 M en hexano, 6,6 mmol) a una solución agitada de 5-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (preparación 22, 1,5 g, 6 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (45 ml) en atmósfera de nitrógeno a  $-70^\circ\text{C}$ , y se agitó la mezcla resultante durante 1 h. Se añadió después borato de trimetilo (0,92 ml, 8 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (60 ml) y se extrajo la fase acuosa con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 100 ml). Se concentraron a vacío los extractos orgánicos combinados. Se recogió el residuo con NaOH acuoso 1 M y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml). Se acidificó después la fase acuosa con HCl acuoso 2 N (pH 2) y se extrajo con dietiléter (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (1,12 g, 87%).

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4,30 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 5,62 (2H, s), 6,99 (d, 1H), 7,37 (d, 1H).

P.f.: 125-127°C.

#### Preparación 24

##### 30 2-Bromo-4,6-diclorofenol

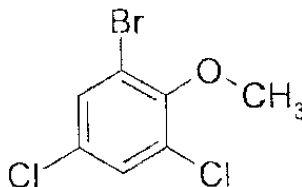


35 Se añadió bromo (1,3 ml, 24,5 mmol) a una solución de 2,4-diclorofenol (4 g, 24,5 mmol) y acetato de sodio (2 g, 24,5 mmol) en ácido acético (40 ml), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. Se vertió la reacción en 600 ml de hielo y se filtró. Se extrajo el producto con diclorometano (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío, proporcionando 5,5 g del producto del título en forma de un sólido amarillo.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5,02 (1H, s), 7,32 (1H, d), 7,42 (1H, d).

Preparación 25

1-Bromo-3,5-dicloro-2-metoxibenceno

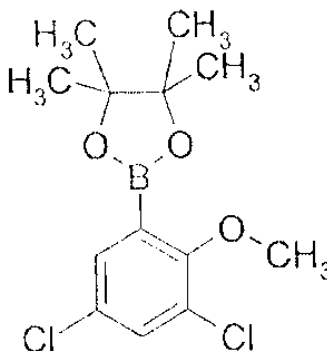


- 5 Se combinaron 2-bromo-4,6-diclorofenol (preparación 24, 4,6 g, 19 mmol), carbonato de potasio (4,5 g, 32,3 mmol) y yoduro de metilo (1,8 ml, 20,5 mmol) en 46 ml de acetona, y se calentó a reflujo durante 18 horas. Se enfrió la reacción a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió HCl 1 N (acuoso) dando pH 3 y se extrajo la reacción con 50 ml de acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (5,5 g).

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,88 (3H, s), 7,35 (1H, m), 7,47 (1H, m).

Preparación 26

2-(3,5-Dicloro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

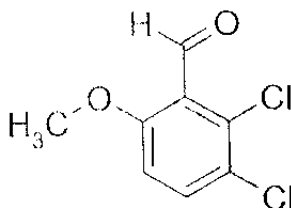


- 15 Se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno 1-bromo-3,5-dicloro-2-metoxibenceno (preparación 25, 4,4 g, 17,5 mmol) en 95 ml de dietiléter. Se añadió gota a gota *tert*-BuLi (10 ml, 35,16 mmol) y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,58 g, 29 mmol) y se agitó la reacción a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora antes de verter la reacción en 50 ml de cloruro de amonio (acuoso) enfriado con hielo. Se extrajo el producto con dietiléter (3 x 30 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío, proporcionando un aceite amarillo. Se purificó éste
- 20 utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (heptano:acetato de etilo 9:1), proporcionando un aceite amarillo, 4,5 g.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,36 (12H, s), 3,04 (3H, s), 7,45 (1H, d), 7,55 (1H, d).

Preparación 27

2,3-Dicloro-6-metoxibenzaldehído



- 25 Se disolvió 3,4-dicloroanisol (12,5 g, 70,6 mmol) en tetrahidrofurano (130 ml) y se enfrió a  $-76^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (31 ml de 2,5 M en hexanos, 77,7 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de  $-70^\circ\text{C}$ . Se agitó la solución a  $-70^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, después se añadió gota a gota dimetilformamida (6,0 ml, 77,7 mmol). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente, se vertió después sobre hielo (500 ml) y se extrajo con dietiléter. Se lavaron los extractos de éter con salmuera, después se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se retiró el disolvente a vacío, proporcionando el producto bruto. Se agitó este material y se calentó justo por debajo de
- 30

la temperatura de reflujo en hexano (100 ml) y diclorometano (5 ml), después se enfrió y se separó el sólido por filtración, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (10,0 g).

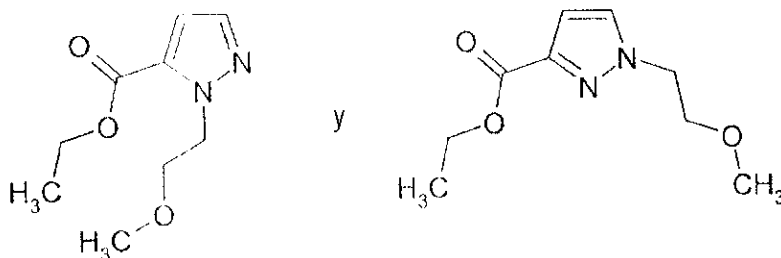
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,92 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 10,46 (s, 1H).

EM m/z: 206 [MH] $^+$ .

- 5 Análisis de CHN: calculado: C 46,86%, H 2,95%. Encontrado: C 47,01%, H 3,01%.

#### Preparación 28

#### 1-(2-Metoxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



- 10 Se disolvieron clorhidrato de 2-metoxietilhidrazina (ref.: *J. Med. Chem.* (1967) 11 (1), 79-83) (1,07 g, 8,5 mmol) y 4-dimetilamino-2-oxobut-3-enoato de etilo (1,5 g, 8,5 mmol) en etanol (10 ml) y se calentó a 60°C durante 7 horas. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (80 ml) y una solución diluida de carbonato de sodio (40 ml). Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se retiró el disolvente a vacío, proporcionando una goma marrón. Se purificó por cromatografía este material en gel de sílice (30 g) utilizando 40% a 20% de heptano en acetato de etilo. Se recogió el producto más rápido en eluir, proporcionando éster etílico del ácido 2-(2-metoxietil)-2H-pirazol-3-carboxílico en forma de 750 mg de un aceite amarillo móvil. Se recogió el producto más lento en eluir, proporcionando éster etílico del ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de 360 mg de un aceite amarillo.

Datos para el ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-carboxílico:

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,37 (t, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 4,34 (c, 2H), 4,77 (t, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

- 20 EM m/z 199 [MH] $^+$ .

Se confirmaron las estructuras mediante las técnicas de RMN gHMBC (correlación heteronuclear de enlaces múltiples) y gHSQC (coherencia de cuanto simple homonuclear).

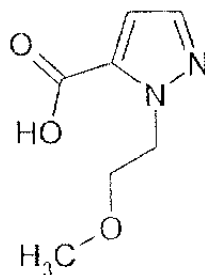
Datos para el ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-carboxílico;

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,32 (t, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,33 (c, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,44 (s, 1H).

- 25 EM m/z: 199 [MH] $^+$ .

#### Preparación 29

#### Ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-carboxílico



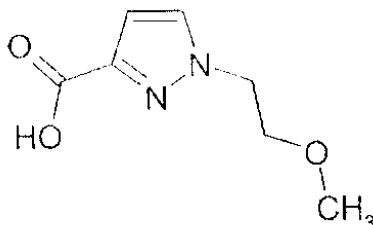
- 30 Se disolvió 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (preparación 28, 710 mg, 3,6 mmol) en etanol (10 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio (160 mg, 4,0 mmol) en agua (5 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el etanol a vacío, se acidificó el residuo con HCl 2 M (aproximadamente 2 ml) y se extrajo con diclorometano (40 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se retiró el diclorometano a vacío, proporcionando 590 mg de una espuma amarilla pálida.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,28 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,73 (t, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,51 (d, 1H).

EM m/z: 171 [MH]<sup>+</sup>.

Preparación 30

Ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-carboxílico



- 5 Se disolvió 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (preparación 28, 360 mg, 1,8 mmol) en etanol (6 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio (90 mg, 2,3 mmol) en agua (3 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el etanol a vacío y se acidificó el residuo con HCl 2 M (aproximadamente 1,5 ml), se evaporó la solución acuosa hasta sequedad a vacío y se extrajo el residuo con una mezcla de diclorometano (15 ml) y 3 gotas de metanol. Se filtró la mezcla retirando los productos inorgánicos y se retiró el disolvente a vacío, proporcionando 310 mg de un aceite amarillo, que cristalizó en reposo.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,33 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,54 (d, 1H).

EM m/z: 171 [MH]<sup>+</sup>.

Puede medirse la capacidad de los derivados de pirazina de fórmula (I) de inhibir el canal Na<sub>V1.8</sub> utilizando el ensayo descrito a continuación.

15 Ensayo VIPR para compuestos Na<sub>V1.8</sub>

- Se utiliza este análisis para determinar los efectos de los compuestos sobre canales de sodio resistentes a tetrodotoxina (TTX-R) en líneas celulares que expresan Na<sub>V1.8</sub> humano (HEK293), utilizando la tecnología de lector de sonda de voltaje/iónica (VIPR) fluorescente de Aurora. Este experimento está basado en FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia) y utiliza dos moléculas fluorescentes. La primera molécula, Oxonol (DiSBAC<sub>2</sub>(3)), es un ión hidrófobo cargado negativamente altamente fluorescente que "percibe" el potencial eléctrico transmembrana. En respuesta a cambios en el potencial de membrana, puede redistribuirse rápidamente entre dos sitios de unión en extremos opuestos de la membrana plasmática. La redistribución dependiente del voltaje se transduce en una lectura fluorescente ratiométrica mediante una segunda molécula fluorescente (cumarina (CC2-DMPE)), que se une específicamente a una cara de la membrana plasmática y funciona como una pareja de FRET para el ión sensible al voltaje móvil. Para posibilitar que funcione el ensayo, los canales tienen que mantenerse farmacológicamente en estado abierto. Esto se consigue tratando las células con deltametrina (para Na<sub>V1.8</sub>) o veratridina (para el ensayo SHSY-5Y para canales TTX-S).

Mantenimiento celular:

- 30 Se hacen crecer células Na<sub>V1.8</sub> humanas en matraces T225 en un incubador humidificado con 5% de CO<sub>2</sub> hasta aproximadamente 70% de confluencia. La composición de los medios está constituida por DMEM/F-12, 10% de FCS y geneticina 300 µg/ml. Se dividen utilizando fluido de disociación celular 1:5 a 1:20, dependiendo de las necesidades del programa, y se hacen crecer durante 3-4 días antes de la siguiente división.

PROTOCOLO:

*Día uno:*

- 35 Se retiran de la placa células HEK-Na<sub>V1.8</sub> (100 µl por pocillo) a placas recubiertas con poli-D-lisina antes de la experimentación del modo siguiente: 24 horas a 3,5 x 10<sup>4</sup> células/pocillo (3,5 x 10<sup>5</sup> células/ml) o utilizando la tecnología Select.

*Día dos: ensayo VIPR*

- 40 1. Se equilibran los tampones a temperatura ambiente durante 2 horas o a 37°C durante 30 minutos antes de la experimentación.
2. Se prepara tinte de cumarina (véase a continuación) y se almacena en la oscuridad. Se ceba con el lavador de placas con tampón libre de Na<sup>+</sup> y se lavan las células dos veces. Nota: el lavador de placas deposita ~30 µl de tampón residual por pocillo. Se añaden 100 µl de solución de cumarina (CC2-DMPE) (véase a continuación) a las células y se incuban durante 45 minutos a temperatura ambiente evitando la luz brillante.
- 45 3. Se prepara tinte Oxonol (DiSBAC<sub>2</sub>(3)) (véase a continuación).
4. Se separa por aspiración la solución de cumarina de las células lavando con tampón libre de Na<sup>+</sup>.
5. Se añaden 30 µl de compuesto, después se añaden 30 µl de solución de Oxonol a las células y se incuban durante 45 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad (volumen total de pocillo ~90 µl).

6. Una vez se completa la incubación, las células están listas para el ensayo del potencial de membrana sustitutivo de sodio utilizando el VIPR.

Se analizaron los datos y se reseñaron como relaciones normalizadas de intensidades medidas en los canales de 460 nm y 580 nm. El proceso de cálculo de estas relaciones se realizó del modo siguiente. Una placa adicional contenía solución control con las mismas concentraciones de DiSBAC2(3) que se utilizan en las placas de células, sin embargo, no se incluyeron células en la placa de fondo. Se promediaron los valores de intensidad a cada longitud de onda para los puntos de muestra 5-7 (iniciales) y 44-49 (finales). Se restaron estos promedios de los valores de intensidad promediados durante los mismos periodos de tiempo en todos los pocillos de ensayo. La relación inicial obtenida de las muestras 3-8 (Ri) y la relación final obtenida de las muestras 45-50 (Rf) se definen como:

$$R_i: \frac{\text{(intensidad a 460 nm, muestras 3-5 - fondo a 460 nm, muestras 3-5)}}{\text{(intensidad a 580 nm muestras 3-5 - fondo a 580 nm, muestras 3-5)}}$$

$$R_f: \frac{\text{(intensidad a 460 nm, muestras 25-30 - fondo a 460 nm, muestras 25-30)}}{\text{(intensidad a 580 nm, muestras 25-30 - fondo a 580 nm, muestras 25-30)}}$$

Los datos finales se normalizan a la relación de partida de cada pocillo y se reseñan como Rf/Ri. Este análisis se realiza utilizando un programa informático específico diseñado para datos generados por VIPR.

Se representan los valores de la relación Rf/Ri utilizando Excel Labstats (ajuste de curva) o se analizan mediante ECADA para determinar un valor de C<sub>150</sub> para cada compuesto.

Tampón de sustitución de Na<sup>+</sup> a pH 7,4 (ajustar con NaOH 5 M) - solución madre 10 x

Componente	PM/conc <sup>n</sup>	Peso/volumen	Conc. 10 x (mM)	Conc. 1 x (mM)
NaCl	58,44	93,5 g	1600	160
KCl	74,55	3,35 g	45,0	4,5
CaCl <sub>2</sub>	solución 1 M	20 ml	20,0	2
MgCl <sub>2</sub>	203,31	2,03 g	10,0	1
Hepes	238,3	23,83 g	100	10
H <sub>2</sub> O d		1 l		

Tampón libre de Na<sup>+</sup> a pH 7,4 (ajustar con KOH 5 M) - solución madre 10 x

Componente	PM/conc <sup>n</sup>	Peso/volumen	Conc. 10 x (mM)	Conc. 1 x (mM)
Colina	139,6	223,36 g	1.600	160
CaCl <sub>2</sub>	solución 1 M	1 ml	1,0	0,1
MgCl <sub>2</sub>	203,31	2,03 g	10,0	1,0
Hepes	238,3	23,83 g	100	10
H <sub>2</sub> O d		1 l		

Tampón libre de Na<sup>+</sup> 1 x: 400 ml 10 x + 3.600 ml H<sub>2</sub>O d

Tampón libre de Na<sup>+</sup> 2x: 100 ml 10 x + 400 ml H<sub>2</sub>O d

Tampón de sustitución de Na<sup>+</sup> 1 x: 50 ml sustitución de Na<sup>+</sup> 10 x + 450 ml H<sub>2</sub>O d

Cumarina (CC2-DMPE): para 2 placas:

Mezclar primero 220 µl de cumarina (1 mM) + 22 µl de Pluronic (al 20%) en un tubo + 22 ml de tampón libre de Na<sup>+</sup> 1 x, agitar suavemente con vórtex.

## ES 2 371 932 T3

	Conc <sup>n</sup> . solución	Conc <sup>n</sup> . de ensayo final
Cumarina (1 mM):	10 µM	10 µM

Oxonol (DiSBAC<sub>2</sub>(3)): para 2 placas:

48 µl de Oxonol (5 mM) + 120 µl de tartrazina (200 mM)      agitar con vórtex

5    8,0 ml de tampón libre de Na<sup>+</sup> 2 x      agitar con vórtex

1,6 µl de deltametrina (5 mM)      agitar con vórtex

	<u>Conc<sup>n</sup>. de solución</u>	<u>Conc<sup>n</sup>. de ensayo final</u>
Oxonol (5 mM)	30 µM	10 µM
Deltametrina (5 mM)	1 µM	330 nM
10    Tartrazina (200 mM)	3 Mm	1,0 Mm

### Ensayo TTX-S

15    Se realiza el ensayo TTX-S en la línea celular SHSY-5Y que expresa constitutivamente una serie de canales de sodio controlados por voltaje sensibles a tetrodotoxina, incluyendo Na<sub>V1.2</sub>, Na<sub>V1.3</sub> y Na<sub>V1.7</sub>. Se siguió el procedimiento detallado anteriormente para el ensayo Na<sub>V1.8</sub>, con la excepción de que se sustituyó la deltametrina por veratridina en el ensayo como abridor de los canales de sodio, a una concentración de ensayo final de 50 Mm.

Se ensayaron los compuestos de los ejemplos en el ensayo descrito anteriormente utilizando un procedimiento de disolución automatizado para obtener una solución de los compuestos de ensayo.

Nº de ejemplo	Cl <sub>50</sub> Na <sub>V1.8</sub> (Mm)	Cl <sub>50</sub> TTX-S (Mm)	Relación de selectividad
2	3,24	38,3	11,8
3	15,2	>28,8	>1,89
4	8,73	>30,2	>3,46
5	6,14	->26,3	->4,28
6	4,71	>20,0	>4,25
7	3,80	20,5	5,40
11	4,47	>30,2	>6,76
12	1,31	16,6	12,67
13	10,4	>25,8	>2,48
14	1,36	14,7	10,8
15	>30,2	>30,4	-
16	1,01	>24,0	>23,6
17	0,425	12,5	29,4
20	0,511	9,20	18,00
21	4,81	20,9	4,35
23	8,04	>28,5	>3,54
28	2,61	25,6	9,81
29	7,97	>29,4	>3,69
30	3,63	>29,6	>8,15

(cont.)			
31	5,38	>28,1	>5,22
32	6,12	>30,2	>4,93
33	>22,7	->30,2	->1,33
34	15,6	->30,2	->1,94
36	13,9	>30,2	>2,18
37	>29,4	>30,2	-
38	>30,2	>30,4	-
39	5,45	>17,7	>3,25
41	12,7	>28,2	>2,22
43	>21,1	>30,1	->1,43
44	16,5	>27,4	>1,67
48	8,06	>30,2	>3,75
49	0,629	>13,6	>21,6
50	10,3	>29,9	>2,90
51	0,964	>21,1	>21,89
55	>21,5	->30,2	->1,40
56	>26,7	>30,2	-
57	>28,4	>30,2	-
58	9,42	>30,2	>3,21
59	7,23	>25,9	>3,58
60	7,19	>30,2	>4,20
62	>30,2	>30,2	-

Cuando se realizaron experimentos replicados dando como resultado conjuntos múltiples de datos para un compuesto de ensayo, los datos presentados representan el valor medio de todos los experimentos replicados.

- 5 Se ensayaron también ciertos compuestos de los ejemplos en el ensayo descrito anteriormente, en el que se siguió un procedimiento de disolución manual obteniendo una solución de los compuestos de ensayo. Los datos así obtenidos se presentan a continuación:

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> NaV1.8 (µM)	CI <sub>50</sub> TTX-S (µM)	Relación de selectividad
1	0,988	11,2	11,4
14	0,276	3,49	12,7
18	0,417	>30,0	>72,0
7	3,98	15,1	3,79



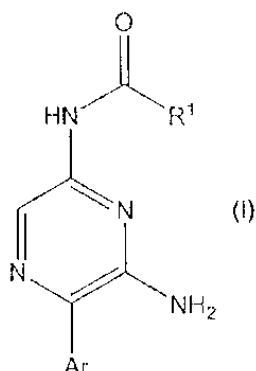
## ES 2 371 932 T3

<b>19</b>	4,72	>30,0	>6,36
<b>20</b>	0,188	12,5	66,5

Cuando se realizaron experimentos replicados dando como resultado conjuntos múltiples de datos para un compuesto de ensayo, los datos presentados representan el valor medio de todos los experimentos replicados.

## REIVINDICACIONES

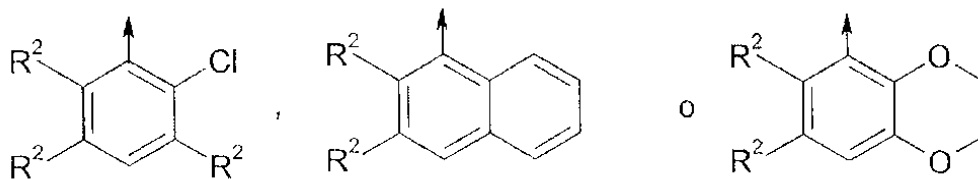
1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en la que R<sup>1</sup> es un grupo heteroarilo de 5 miembros que comprende (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno o (b) un átomo de oxígeno o azufre y 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; con la condición de que R<sup>1</sup> no sea imidazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo;

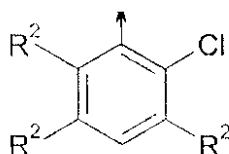
10 Ar es



en las que → indica el punto de unión al anillo de pirazina; y

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halo.

15 2. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en la que Ar es



20 3. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1 ó 2, en la que cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, metoxi, etoxi, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, cloro y flúor.

4. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, cloro y flúor.

25 5. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que Ar es 2-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-dicloro-3-metoxifenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2-cloro-5-metoxifenilo, 2,3-dicloro-5-metoxifenilo o 2-cloro-5-cianofenilo.

6. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R<sup>1</sup> es pirazolilo o isoxazolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

7. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R<sup>1</sup> es pirazolilo o isoxazolilo, estando cada uno sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, etilo e isopropilo.
- 5 8. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R<sup>1</sup> es 3-metilisoxazol-4-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilo, 5-isopropilisoxazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-4-ilo o 3-etil-5-metilisoxazol-4-ilo.
9. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de:
- N*-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- N*-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- 10 *N*-[6-amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- N*-[6-amino-5-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N*-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-5-isopropilisoxazol-4-carboxamida;
- N*-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- N*-[6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida;
- 15 *N*-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- N*-[6-amino-5-(2-cloro-5-cianofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N*-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-etil-5-metilisoxazol-4-carboxamida;
- N*-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 20 *N*-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida; y
- N*-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-5-isopropilisoxazol-4-carboxamida;
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 11. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso como medicamento.
12. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección para la que esté indicada un modulador del canal Na<sub>V1.8</sub>.
- 30 13. Uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad o afección es dolor.
14. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicada un modulador del canal Na<sub>V1.8</sub>.
- 35 15. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento de dolor.
16. Una combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y otro agente farmacológicamente activo.