

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 872**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2008 E 08747748 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2155717**

54 Título: **2-[4-(Pirazol-4-ilalquil)piperazin-1-il]-3-fenil pirazinas y piridinas y 3-[4-(pirazol-4-ilalquil)piperazin-1-il]-2-fenil piridinas como antagonistas del receptor de 5-HT7**

30 Prioridad:

11.05.2007 US 917431 P
21.09.2007 US 974209 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2013

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US

72 Inventor/es:

BADESCU, VALENTINA, O.;
CAMP, ANNE, MARIE;
CLARK, BARRY, PETER;
COHEN, MICHAEL, PHILIP;
FILLA, SANDRA, ANN;
GALLAGHER, PETER, THADDEUS;
HELLMAN, SARAH, LYNNE;
MAZANETZ, MICHAEL, PHILIP;
PINEIRO-NUNEZ, MARTA, MARIA;
SCHAUS, JOHN, MEHNERT;
SPINAZZE, PATRICK, GIANPIETRO y
WHATTON, MARIA, ANN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 395 872 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

2-[4-(Pirazol-4-ilalquil)piperazin-1-il]-3-fenil pirazinas y piridinas y 3-[4-(pirazol-4-ilalquil)piperazin-1-il]-2-fenil piridinas como antagonistas del receptor de 5-HT₇

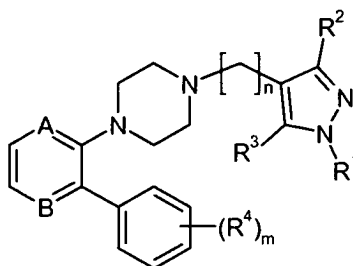
El neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) tiene una rica farmacología que proviene de una población heterogénea de al menos 14 receptores distintos. Cada receptor tiene una distribución distinta, aunque a menudo solapante en todo el organismo, y un único sitio de unión a serotonina lo que conduce a diferentes afinidades por la serotonina y a diferentes respuestas fisiológicas respecto a la interacción con la serotonina. Se ha demostrado que el receptor de 5-HT₇ tiene importantes papeles funcionales en la termorregulación, el ritmo circadiano, el aprendizaje y la memoria, la señalización en hipocampo y el sueño. El receptor de 5-HT₇ también se ha relacionado con diversos trastornos neurológicos, incluyendo migraña y ansiedad, así como dolor persistente, más específicamente dolor inflamatorio y dolor neuropático.

Los antagonistas del receptor de 5-HT₇ de alta afinidad proporcionarían compuestos terapéuticos útiles para el tratamiento de los trastornos asociados con el receptor de 5-HT₇ mencionados anteriormente, incluyendo migraña y dolor persistente, particularmente dolor inflamatorio y neuropático. Los antagonistas del receptor de 5-HT₇ de alta afinidad que son también selectivos para el receptor de 5-HT₇, proporcionarían dicho beneficio terapéutico sin los sucesos adversos no deseables asociados con la modulación de las otras subclases de receptores serotoninérgicos, tales como 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. Se ha demostrado que conseguir selectividad para el receptor de 5-HT₇ es difícil en el diseño de antagonistas de 5-HT₇. Los antagonistas del receptor de 5-HT_{1A} se han asociado con el síndrome serotoninérgico. Sucesos adversos, tales como dolor pectoral, se han asociado con antagonistas del receptor de 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}.

Leopoldo, M. ((2004) Serotonin(7) receptors (5-HT(7)Rs) and their ligands. Curr. Med. Chem. 11, 629-661), describe diversas estrategias anteriores para obtener ligandos del receptor de 5-HT₇. El documento WO 2004/067703 desvela una serie de compuestos que contienen fenilo que se describen como antagonistas y agonistas inversos de 5HT₇.

La presente invención proporciona nuevos antagonistas fuertes del receptor de 5-HT₇. Determinados compuestos de la presente invención son selectivos para el receptor de 5-HT₇ en comparación con otros receptores de serotonina.

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



I

en la que:

Cada uno de A B es independientemente -C(H)= o -N=, con la condición de que al menos uno de A y B sea -N=;
n es 1, 2 ó 3;
m es 0, 1, 2 ó 3;
R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en

i) hidrógeno, ii) alquilo (C₁-C₆)- opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, o 1 a 5 sustituyentes de flúor, o como alternativa, opcionalmente sustituido con hidroxilo y 1 a 3 sustituyentes de flúor, iii) cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₀-C₂)- opcionalmente sustituido con hidroxilo, iv) alquil (C₁-C₂)-O-alquilo (C₁-C₂)-, v) Ph¹-alquil (C₀-C₂)-, vi) Ar¹-alquil (C₀-C₂)-, vii) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-alquilo (C₀-C₃)-, viii) Ph-S(O)₂-, ix) Ar¹-S(O)₂-, x) alquil (C₁-C₂)-NH-alquilo (C₁-C₂)-, xi) (alquil (C₁-C₂))₂-N-alquilo (C₁-C₂)-, xii) alquil (C₁-C₂)-NH-C(O)-alquilo (C₀-C₂)-, xiii) (alquil (C₁-C₂))₂-N-C(O)-alquilo (C₀-C₂)-, xiv) pirrolidin-1-il-C(O)-alquilo (C₀-C₂)-, xv) alquil (C₁-C₂)-C(O)-NH-alquilo (C₁-C₂)-, xvi) alquil (C₁-C₂)-C(O)-N(alquil C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂)-, xvii) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-NH-alquilo (C₁-C₂)- y xviii) 2-oxo-oxazolidin-5-ilo-;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidrógeno, ii) halo, iii) hidroxilo, iv) alquilo (C₁-C₄)- opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, o 1 a 5 sustituyentes de flúor, y v) alquil (C₁-C₂)-O-alquilo (C₀-C₂)-;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo (C₁-C_a)-;

Cada R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en i) halógeno, ii) alquilo (C₁-C₂)-

opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor, iii) alcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor, iv) ciclopropil-alquil (C₀-C₁)-O-, v) ciano, vi) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂- y vii) alquil (C₁-C₄)-C(O)-,

o como alternativa, m es 1 ó 2, un sustituyente R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en viii) alquilo (C₁-C₄) sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (hidroxi, alcoxi (C₁-C₄), ciano y amino), ix) alquil (C₁-C₂)-O-C(O)-, x) alquil(C₁-C₂)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₂)-, xi) alquil (C₁-C₄)-C(O)-N(R⁶)-, xii) alquil (C₁-C₄)-C(O)-N(R⁶)-metilo-, xiii) ciclopropil-C(O)-NH-metilo-, xiv) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-N(R⁶)-alquilo (C₁-C₂)-, xv) alquil (C₁-C₂)-O-alquilo (C₀-C₂)-C(O)-N(R⁶)- opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo flúor, xvi) alquil (C₁-C₂)-O-alquil (C₀-C₂)-C(O)-N(R⁶)-metilo- opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo flúor, xvii) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-alquilo (C₁-C₂)-, xviii) alquil (C₁-C₂)-C(O)-NH-metil-C(O)-, xix) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-N(H)-metilo-, xx) (R⁶)(R⁷)N-C(S)-N(H)-metilo-, xxi) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-O-metilo-, xxii) (R⁶)(R⁷)N-C(O)metoxi- y xxiii) (R⁶)(R⁷)N-C(O)metoximetilo-, y si está presente, el segundo sustituyente R⁴ es flúor o cloro;

R⁶ es hidrógeno o metilo;

R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃);

Ph¹ es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor y alcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

Ar¹ es un resto heteroarilo seleccionado entre piridilo, pirimidilo, imidazolilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo, estando cualquiera de los mismos opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo y etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona uno o más compuestos de Fórmula I, o una sal (o sales) farmacéuticamente aceptable para su uso en terapia. Este aspecto incluye el uso de uno o más compuestos de Fórmula I, o una sal (o sales) del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso como un producto farmacéutico. Asimismo, este aspecto de la invención proporciona uno o más compuestos de Fórmula I, o una sal (o sales) del mismo farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de la migraña en mamíferos, particularmente en seres humanos, el tratamiento profiláctico de la migraña en mamíferos, el tratamiento del dolor persistente, particularmente dolor neuropático o inflamatorio, en mamíferos, particularmente en seres humanos.

Otra realización más de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la ansiedad en mamíferos. Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

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

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

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la ansiedad.

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

Asimismo, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento del dolor persistente, particularmente dolor inflamatorio y/o neuropático, que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento de la ansiedad que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

Los términos químicos generales usados de principio a fin tienen sus significados habituales. Por ejemplo, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo ramificado o no ramificado. A modo de ilustración, pero sin limitación, la expresión "alquilo (C₁-C₄)" se refiere a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y sec-butilo. La expresión "alquilo (C₁-C₆)" se refiere a todos los grupos alquilo ramificados o no ramificados que tienen de uno a seis átomos de

carbono. Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo (C_0-C_2)" se refiere a un enlace sencillo, o un resto de engarce metileno o etileno.

La expresión "cicloalquilo (C_3-C_7)" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_0-C_2), se refiere a un resto cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, que está unido a través de un enlace sencillo (es decir alquil- C_0) o un engarce de alquileo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono. Cada grupo alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se establece en el presente documento.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que está enlazado a través de un átomo de oxígeno.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Son grupos halo preferidos, flúor, cloro y bromo. Son grupos halo más preferidos, flúor y cloro.

La expresión "grupo protector de amino" como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un sustituyente empleado comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad amino mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales en el compuesto. La especie de grupo protector de amino empleada no es crítica, siempre y cuando el grupo amino derivatizado sea estable a las condiciones de reacciones posteriores en otras posiciones de la molécula y pueda recuperarse en el punto adecuado sin afectar al resto de la molécula. La selección y el uso (adición y retirada posterior) de grupos protectores de amino se conoce bien dentro de la práctica habitual de la técnica. Se describen ejemplos adicionales de grupos a los que se hace referencia por los términos anteriores por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley y Sons, Nueva York, NY, 1999, capítulo 7, denominado en lo sucesivo como "*Greene*".

El término "farmacéutico" o la expresión "farmacéuticamente aceptable", cuando se usa como un adjetivo en el presente documento, significa sustancialmente no tóxico y sustancialmente no perjudicial para el receptor.

La expresión "composición farmacéutica" también significa que el vehículo, disolvente, excipientes y/o sal deben ser compatibles con el principio activo de la composición (por ejemplo un compuesto de Fórmula I). Se entiende, por expertos habituales en esta técnica, que las expresiones "formulación farmacéutica" y "composición farmacéutica" son generalmente intercambiables y que también se usan para los fines de esta solicitud.

La expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto de Fórmula I que es capaz de antagonizar receptores de 5-HT₇ y/o provocar un efecto farmacológico determinado.

La expresión "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, que disuelve suficientemente a los reactivos para conseguir un medio en el cual se efectúe la reacción deseada y que no interfiera con la reacción deseada.

Se entiende que los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros. Como tales, todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. Cuando en la presente solicitud se identifican compuestos estereoquímicos específicos, las denominaciones Cahn-Prelog-Ingold de (R)- y (S)- y la denominación cis y trans de estereoquímica relativa se usan para referirse a isómeros específicos y a una estereoquímica relativa. Las rotaciones ópticas conocidas se indican mediante (+) y (-) para dextrorrotatoria y levogiradora, respectivamente. Cuando se resuelve un compuesto quiral en sus isómeros, aunque no se determinen configuraciones absolutas o rotaciones ópticas, los isómeros se denominan arbitrariamente como isómero 1, isómero 2, etc. Aunque dentro de la presente invención se contemplan enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, las realizaciones preferidas son enantiómeros sencillos y diastereómeros sencillos.

Generalmente, los expertos en la materia saben que los compuestos destinados para su uso en composiciones farmacéuticas se transforman, de manera rutinaria, aunque no necesariamente, en una forma salina para optimizar características tales como propiedades de manipulación, estabilidad, farmacocinética y/o biodisponibilidad, etc. En la técnica se conocen bien procedimientos para transformar un compuesto en una forma salina determinada (véase, por ejemplo, P. Stahl, y col., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); Berge, S. M., Bighley, L. D., y Monkhouse, D. C., J. Pharm. Sci., 66: 1, (1977)). En cuanto a que los compuestos de la presente invención son aminas y por lo tanto básicas por naturaleza, reaccionan fácilmente con una amplia diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ellos. Dichas sales también son realizaciones de la presente invención.

Es bien sabido que tales compuestos pueden formar sales en diversas proporciones molares con el ácido para proporcionar, por ejemplo, la sal hemiácida, monoácida, diácida, etc. Cuando en el procedimiento de formación de sal, se añade el ácido en una proporción estequiométrica específica, salvo que de otra manera se analice para confirmar, se supone, pero no se sabe, que la sal se forma en esa proporción molar.

Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen como se indica a continuación:

"BINAP" significa ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno.

"Salmuera" significa una solución acuosa saturada de cloruro sódico.

"DCE" significa 1,2-dicloroetano.

"DCM" significa diclorometano.

"EDC" significa clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida.

"HOBt" significa hidrato de 1-hidroxibenzotriazol.

"ISPA" significa ensayo inmunoabsorbente de escintilación por proximidad.

"MsCl" significa cloruro de mesilo ($\text{CH}_3\text{-S(O)}_2\text{-Cl}$).

"EM (EN)" significa espectroscopía de masas usando ionización por electronebulización.

"MTBE" significa t-butil metil éter.

"PPE" significa extravasación de proteína plasmática

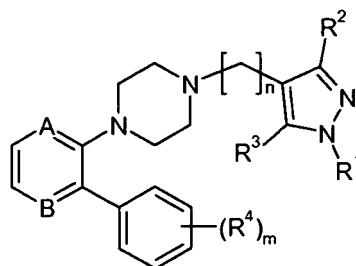
"Cromatografía SCX " significa cromatografía sobre una columna o cartucho SCX.

"Columna SCX " o "cartucho SCX ", como se usa en el presente documento, se refiere a una columna o cartucho desechable o equivalente de resina de intercambio catiónico fuerte basada en sílice de Varian Bond Elute® (como por ejemplo un cartucho SCX-2).

"SPA" significa ensayo de escintilación por proximidad, que puede ser o no un ensayo de tipo inmunoabsorción.

"TBAS" significa bisulfito de tetrabutilamonio.

Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles como antagonistas de 5-HT₇, se prefieren ciertas clases, como por ejemplo, compuestos que tienen la fórmula I(e)



I(e)

en la que:

Cada uno de A y B es independientemente -C(H)= o -N=, con la condición de que al menos uno de A y B sea -N=; R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno, ii) alquilo (C₁-C₆)- opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, o de 1 a 5 sustituyentes de flúor, o como alternativa, opcionalmente sustituido con hidroxilo y de 1 a 3 sustituyentes de flúor, iii) cicloalquilo (C₃-C₇)-alquilo (C₀-C₂)-, opcionalmente sustituido con hidroxilo, iv) alquil (C₁-C₂)-O-alquilo (C₁-C₂)-, v) Ph¹-alquilo (C₀-C₂)-, vi) Ar¹-alquilo (C₀-C₂)-, vii) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-alquilo (C₀-C₃)-, viii) Ph¹-S(O)₂-, ix) Ar¹-S(O)₂-, x) alquil (C₁-C₂)-NH-alquilo (C₁-C₂)-, xi) (alquil (C₁-C₂))₂-N-alquilo (C₁-C₂)-, xii) alquil (C₁-C₂)-NH-C(O)-alquilo (C₀-C₂)-, xiii) (alquil (C₁-C₂))₂-N-C(O)-alquilo- (C₀-C₂), xiv) pirrolidin-1-il-C(O)-alquilo- (C₀-C₂), xv) alquil (C₁-C₂)-C(O)-NH-alquilo (C₁-C₂)-, xvi) alquil (C₁-C₂)-C(O)-N(alquil C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂)-, xvii) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-NH-alquilo (C₁-C₂)- y xviii) 2-oxo-oxazolidin-5-ilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidrógeno, ii) halo, iii) hidroxilo, iv) alquilo (C₁-C₄)- opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano o de 1 a 5 sustituyentes de flúor, y v) alquil (C₁-C₂)-O-alquilo (C₀-C₂)-;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo (C₁-C₄)-;

Cada R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₂)- opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor, alcoxi (C₁-C₂)- opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor, ciclopropil-alquil (C₀-C₁)-O-, ciano, alquil(C₁-C₂)-S(O)₂- y alquil (C₁-C₄)-C(O)-;

Ph¹ es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₂)- opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor y alcoxi (C₁-C₂)- opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

Ar¹ es un resto heteroarilo seleccionado entre piridilo, pirimidilo, imidazolilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo, estando cualquiera de los mismos opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo y etilo;

n es 1, 2 ó 3;

m es 0, 1, 2 ó 3;

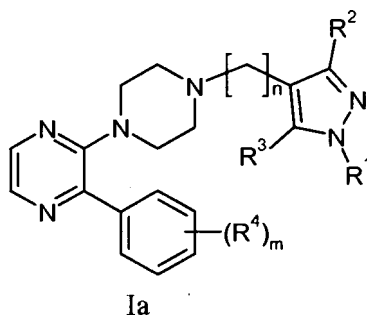
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otras clases preferidas de compuestos de Fórmula I y I(e), son compuestos que tienen cualquiera de las siguientes selecciones enumeradas de sustituyentes:

- 1) R^1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano o 1 a 3 sustituyentes de flúor, alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2), Ph^1 -alquilo (C_0-C_2), Ar^1 -alquilo (C_0-C_2), alquil (C_1-C_2)- $S(O)_2$ -alquilo (C_0-C_3), Ph^1 - $S(O)_2$, Ar^1 - $S(O)_2$, alquil (C_1-C_2)-NH-alquilo (C_1-C_2), (alquil (C_1-C_2)) $_2$ -N-alquilo (C_1-C_2), alquil (C_1-C_2)-NH-C(O)-alquilo (C_0-C_2), (alquil (C_1-C_2)) $_2$ -N-C(O)-alquilo (C_0-C_2), alquil (C_1-C_2)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_2), alquil (C_1-C_2)-C(O)-N(alquil C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2) o alquil (C_1-C_2)- $S(O)_2$ -NH-alquilo (C_1-C_2);
- 2) R^1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, o 1 a 3 sustituyentes de flúor, alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2), Ph^1 -alquilo (C_0-C_2) o Ar^1 -alquilo (C_0-C_2);
- 3) R^1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_2) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor, alquilo (C_2-C_3) opcionalmente sustituido con hidroxilo, o hidroxilo y 1 a 3 sustituyentes de flúor, alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2), Ph^1 -alquilo (C_0-C_2) o Ar^1 -alquilo (C_0-C_2);
- 4) R^1 es alquilo (C_1-C_2) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor, alquilo (C_2-C_3) opcionalmente sustituido con hidroxilo, o hidroxilo y 1 a 3 sustituyentes de flúor, o alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2);
- 5) R^1 es alquilo (C_1-C_2) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor, o alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2);
- 6) R^1 es Ph^1 -alquilo (C_0-C_2) o Ar^1 -alquilo (C_0-C_2);
- 7) R^1 es fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con flúor;
- 8) R^1 es piridinilo, imidazolilo o pirazolilo;
- 10) R^1 es alquil (C_1-C_2)- $S(O)_2$ -alquilo (C_0-C_3), Ph^1 - $S(O)_2$ o Ar^1 - $S(O)_2$;
- 11) R^1 es alquil (C_1-C_2)-NH-alquilo (C_1-C_2), (alquil (C_1-C_2)) $_2$ -N-alquilo (C_1-C_2), alquil (C_1-C_2)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_2), (alq. (C_1-C_2)) $_2$ -N-C(O)-alquilo (C_1-C_2), alquil (C_1-C_2)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_2) o alquil (C_1-C_2)-C(O)-N(alquil C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2);
- 13) R^2 es hidrógeno, halo, metilo, etilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, hidroxilo, hidroximetilo, metoximetilo;
- 14) R^2 es hidrógeno, cloro, metilo, etilo o $-CF_3$;
- 15) R^2 es hidrógeno o metilo;
- 16) R^3 es hidrógeno, halo, metilo o etilo;
- 17) R^3 es hidrógeno o metilo;
- 18) R^4 es halo, alquilo (C_1-C_2) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor, alcoxi (C_1-C_2) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor, ciano o $CH_3-C(O)-$;
- 19) R^4 es flúor, cloro, $-CF_3$, alcoxi (C_1-C_2) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor, ciano o $CH_3-C(O)-$;
- 20) R^4 es flúor, cloro, $-CF_3$, metoxi, $-O-CF_3$ o $CH_3-C(O)-$;
- 21) R^4 es flúor, cloro, $-CF_3$, metoxi, o $-O-CF_3$;
- 22) R^4 es flúor o cloro;
- 23) R^4 es flúor;
- 24) R^4 es 4-flúor.
- 25) R^4 es cloro;
- 26) R^4 es 4-cloro;

Generalmente, para compuestos en los que m es 2 ó 3, son compuestos particularmente preferidos aquellos en los que cada R^4 es flúor, cloro, metilo o $-CF_3$. De estos compuestos preferidos, se prefieren más aquellos compuestos en los que cada R^4 es flúor o cloro.

Un grupo preferido de compuestos de la presente invención es el representado por la Fórmula (Ia):



en la que:

45 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno, ii) alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano o 1 a 5 sustituyentes de flúor, o como alternativa, opcionalmente sustituido con hidroxilo y 1 a 3 sustituyentes de flúor, iii) cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_0-C_2) opcionalmente sustituido con hidroxilo, iv) alquil (C_1-C_2)-O-alquilo (C_1-C_2), v) Ph^1 -alquilo (C_0-C_2), vi) Ar^1 -alquilo

(C₀-C₂), vii) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-alquilo (C₀-C₃), viii) Ph¹-S(O)₂-, ix) Ar¹-S(O)₂-, x) alquil (C₁-C₂)-NH-alquilo (C₁-C₂), xi) (alquil (C₁-C₂))₂-N-alquilo (C₁-C₂)-, xii) alquil (C₁-C₂)-NH-C(O)-alquil (C₀-C₂), xiii) (alquil (C₁-C₂))₂-N-C(O)-alquil (C₀-C₂), xiv) pirrolidin-1-il-C(O)-alquilo (C₀-C₂), xv) alquil (C₁-C₂)-C(O)-NH-alquilo (C₁-C₂), xvi) alquil (C₁-C₂)-C(O)-N(alquil C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂), xvii) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-NH-alquilo (C₁-C₂) y xviii) 2-oxo-oxazolidin-5-ilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidrógeno, ii) halo, iii) hidroxilo, iv) alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano o de 1 a 5 sustituyentes de flúor, y v) alquil (C₁-C₂)-O-alquilo (C₀-C₂);

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquil (C₁-C₄);

Cada R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor, alcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor, ciclopropil-alquil (C₀-C₁)-O-, ciano, alquil (C₁-C₂)-S(O)₂ y alquil (C₁-C₄)-C(O)-;

Ph¹ es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor y alcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

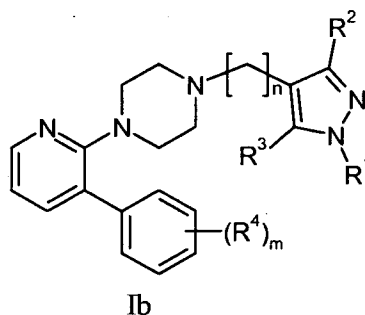
Ar¹ es un resto heteroarilo seleccionado entre piridilo, pirimidilo, imidazolilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo, estando cualquiera de los mismos opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo y etilo;

n es 1, 2 ó 3;

m es 0, 1, 2 ó 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro grupo favorito de compuestos de la presente invención es el representado por la Fórmula (Ib):



en la que:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en

i) hidrógeno, ii) alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, o 1 a 5 sustituyentes de flúor, o como alternativa, opcionalmente sustituido con hidroxilo y 1 a 3 sustituyentes de flúor, iii) cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₀-C₂) opcionalmente sustituido con hidroxilo, iv) alquil (C₁-C₂)-O-alquilo (C₁-C₂), v) Ph¹-alquil (C₀-C₂), vi) Ar¹-alquilo (C₀-C₂), vii) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-alquilo (C₀-C₃), viii) Ph¹-S(O)₂-, ix) Ar¹-S(O)₂-, x) alquil (C₁-C₂)-NH-alquilo (C₁-C₂), xi) (alquil (C₁-C₂))₂-N-alquilo (C₁-C₂), xii) alquil (C₁-C₂)-NH-C(O)-alquilo (C₀-C₂), xiii) (alquil (C₁-C₂))₂-N-C(O)-alquilo (C₀-C₂), xiv) pirrolidin-1-il-C(O)-alquilo (C₀-C₂), xv) alquil (C₁-C₂)-C(O)-NH-alquilo (C₁-C₂), xvi) alquil (C₁-C₂)-C(O)-N(alquil C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂), xvii) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-NH-alquilo (C₁-C₂) y xviii) 2-oxo-oxazolidin-5-ilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidrógeno, ii) halo, iii) hidroxilo, iv) alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, o 1 a 5 sustituyentes de flúor, y v) alquil (C₁-C₂)-O-alquilo (C₀-C₂);

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo (C₁-C₄);

Cada R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor, alcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor, ciclopropil-alquil (C₀-C₁)-O-, ciano, alquil (C₁-C₂)-S(O)₂ y alquil (C₁-C₄)-C(O)-;

Ph¹ es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor y alcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

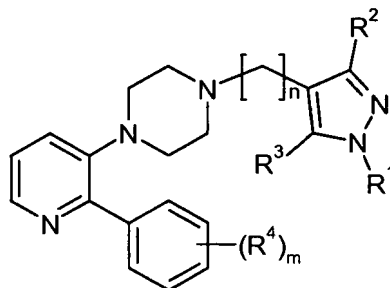
Ar¹ es un resto heteroarilo seleccionado entre piridilo, pirimidilo, imidazolilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo, estando cualquiera de los mismos opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo y etilo;

n es 1, 2 ó 3;

m es 0, 1, 2 ó 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro grupo preferido más de compuestos de la presente invención es el representado por la Fórmula (Ic):



en la que:

5 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) hidrógeno, ii) alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, o 1 a 5 sustituyentes de flúor, o como alternativa, opcionalmente sustituido con hidroxilo y 1 a 3 sustituyentes de flúor, iii) cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_0-C_2) opcionalmente sustituido con hidroxilo, iv) alquil (C_1-C_2)-O-alquilo (C_1-C_2), v) Ph^1 -alquilo (C_0-C_2), vi) Ar^1 -alquil (C_0-C_2), vii) alquil (C_1-C_2)-S(O)₂-alquilo (C_0-C_3), viii) Ph^1 -S(O)₂-, ix) Ar^1 -S(O)₂-, x) alquil (C_1-C_2)-NH-alquilo (C_1-C_2), xi) (alquil (C_1-C_2))₂-N-alquilo (C_1-C_2), xii) alquil (C_1-C_2)-NH-C(O)-alquilo (C_0-C_2), xiii) (alquil (C_1-C_2))₂-N-C(O)-alquilo (C_0-C_2), xiv) pirrolidin-1-il-C(O)-alquilo (C_0-C_2), xv) alquil (C_1-C_2)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_2), xvi) alquil (C_1-C_2)-C(O)-N(alquil C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2), xvii) alquil (C_1-C_2)-S(O)₂-NH-alquilo (C_1-C_2) y xviii) 2-oxo-oxazolidin-5-ilo;

15 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidrógeno, ii) halo, iii) hidroxilo, iv) alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, o 1 a 5 sustituyentes de flúor, y v) alquil (C_1-C_2)-O-alquilo (C_0-C_2);

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquil (C_1-C_4);

20 Cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_2) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor, alcoxi (C_1-C_2) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor, ciclopropil-alquil (C_0-C_1)-O-, ciano, alquil (C_1-C_2)-S(O)₂- y alquil (C_1-C_4)-C(O);

Ph^1 es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C_1-C_2) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor y alcoxi (C_1-C_2) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

25 Ar^1 es un resto heteroarilo seleccionado entre piridilo, pirimidilo, imidazolilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo, estando cualquiera de los mismos opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo y etilo;

n es 1, 2 ó 3;

m es 0, 1, 2 ó 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Dentro de cada grupo de compuestos preferidos de acuerdo con las fórmulas (Ia), (Ib) y (Ic), son selecciones preferidas de sustituyentes R^{1-4} aquellas de acuerdo con las secciones preferidas 1 a 26 definidas anteriormente para la Fórmula I general.

Generalmente, se prefieren compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia) sobre compuestos de la fórmulas (Ib) y (Ic).

35 También se prefieren generalmente entre los grupos preferidos de compuestos anteriores, los compuestos en los que n es 1.

Las definiciones preferidas enumeradas en los párrafos 1) a 26) son las secciones preferidas para cada sustituyente R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , individual e independientemente entre sí. Como tales, para cualquier sección dada de un sustituyente preferido R^{1-4} anterior, son compuestos preferidos adicionalmente aquellos que tienen el primer sustituyente preferido seleccionado y que también tienen una selección preferida para uno o más de los otros sustituyentes R^{1-4} anteriores.

40 De forma análoga, dichas combinaciones de selecciones preferidas de sustituyentes R^{1-4} se aplican a compuestos preferidos de fórmula (Ia), (Ib) y/o (Ic). Como ejemplos de dichas combinaciones preferidas, pero que no deben interpretarse como limitantes, las siguientes combinaciones de selecciones preferidas son combinaciones preferidas:

27) cualquier selección de acuerdo con los párrafos 1) a 26) en la que n es 1;

45 28) una selección preferida cualquiera de acuerdo con los párrafos 1) a 12) (es decir, secciones preferidas para R^1), junto con una selección preferida cualquiera de acuerdo con los párrafos 13) a 15) (es decir, selecciones

preferidas para R²) y/o junto con una selección preferida cualquiera de acuerdo con los párrafos 16) ó 17) (es decir, selecciones preferidas para R³);

29) una combinación preferida cualquiera de acuerdo con el párrafo 28), en la que n es 1.

30) una combinación preferida cualquiera de acuerdo con el párrafo 27, 28 ó 29, junto con uno cualquiera de los párrafos 18) a 26) (es decir, las secciones preferidas para R⁴).

De estas combinaciones preferidas, las combinaciones particularmente preferidas incluyen, pero sin limitación:

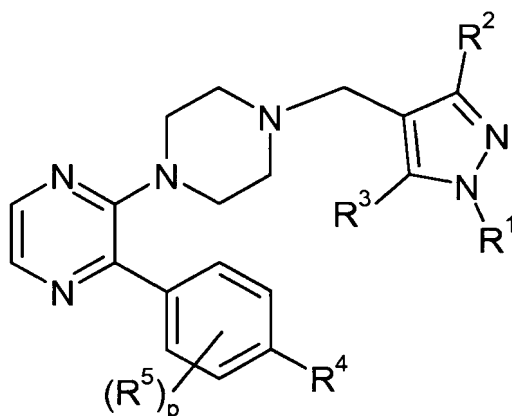
31) compuestos en los que R¹ es alquilo (C₁-C₂), cada uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno, metilo o etilo; n es 1, m es 1 y R⁴ es flúor, cloro, -CF₃, metoxi, -O-CF₃ o CH₃-C(O)-;

32) compuestos en los que R¹ es alquilo (C₁-C₂), cada uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno, metilo o etilo; n es 1, m es 2 y cada R⁴ es independientemente flúor, cloro o -CF₃;

33) compuestos en los que R¹ es Ph¹-alquilo (C₀-C₂) o Ar¹-alquilo (C₀-C₂), cada uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno, metilo o etilo; n es 1, m es 1, y R⁴ es flúor, cloro, -CF₃, metoxi, -O-CF₃ o CH₃-C(O)-;

34) compuestos en los que R¹ es Ph¹-alquilo (C₀-C₂) o Ar¹-alquilo (C₀-C₂), cada uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno, metilo o etilo; n es 1, m es 2, y cada R⁴ es independientemente flúor, cloro o -CF₃.

Otro grupo preferido más de compuestos de la presente invención es el representado por la Fórmula (Id):



Id

en la que:

R¹ se selecciona entre i) hidrógeno, ii) alquilo (C₁-C₃) opcionalmente mono-sustituido con hidroxilo, iii) fenilo, iv) bencilo y v) piridilo;

R² se selecciona entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₃);

R³ se selecciona entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₃);

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en i) alquilo (C₁-C₄) sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), ciano y amino, ii) alquil (C₁-C₂)-O-C(O), iii) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-alquil (C₁-C₂), iv) alquil (C₁-C₄)-C(O)-N(R⁶), v) alquil (C₁-C₄)-C(O)-N(R⁶)-metil, vi)

ciclopropil-C(O)-NH-metil, vii) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-N(R⁶)-alquil (C₁-C₂), viii) alquil (C₁-C₂)-O-alquil (C₀-C₂)-C(O)-N(R⁶)- opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo flúor, ix) alquil (C₁-C₂)-O-alquil (C₀-C₂)-C(O)-N(R⁶)-metilo opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo flúor, x) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-alquilo (C₁-C₂), xi) alquil (C₁-C₂)-C(O)-NH-metil-C(O), xii) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-N(H)-metilo, xiii) (R⁶)(R⁷)N-C(S)-N(H)-metilo, xiv) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-O-metilo, xv) (R⁶)(R⁷)N-C(O)metoxi y xvi) (R⁶)(R⁷)N-C(O)metoximetilo;

R⁵ es flúor o cloro;

R⁶ es hidrógeno o metilo;

R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃);

p es 0 ó 1;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De los compuestos de Fórmula (Id), se prefieren las siguientes selecciones numeradas de sustituyentes:

35) R¹ es metilo o etilo;

36) R¹ es fenilo o bencilo;

37) R² es hidrógeno o metilo;

38) R³ es hidrógeno o metilo;

39) uno de R² o R³ es hidrógeno y el otro es metilo;

40) R² es hidrógeno y R³ es metilo;

41) R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidroximetilo, ii) hidroxietilo, iii) metoximetilo, iv) cianometilo,

v) metil-C(O)-N(H)-metilo, vi) metil-S(O)₂-N(H)-metilo, vii) metoxi-C(O)-NH-metilo, viii) metoximetil-C(O)-NH-metilo y ix) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-metilo;

42) R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidroximetilo, ii) hidroxietilo, iii) metoximetilo, iv) cianometilo, v) metil-C(O)-N(H)-metilo, vi) metil-S(O)₂-N(H)-metilo, vii) metoximetil-C(O)-NH-metilo y viii) metil-N(R⁶)-C(O)-metilo;

43) R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidroximetilo, ii) hidroxietilo, iii) metoximetilo, iv) cianometilo, v) metil-C(O)-N(H)-metilo y vi) metil-S(O)₂-N(H)-metilo;

44) p es 0;

45) R¹ es metilo, etilo o fenilo; R² es hidrógeno o metilo; R³ es hidrógeno o metilo; p es 0; y R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidroximetilo, ii) hidroxietilo, iii) metoximetilo, iv) cianometilo, v) metil-C(O)-N(H)-metilo, y vi) metil-S(O)₂-N(H)-metilo;

46) R¹ es metilo o etilo, uno de R² o R³ es hidrógeno y el otro es metilo, y R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidroximetilo, ii) hidroxietilo, iii) metoximetilo, iv) cianometilo, v) metil-C(O)-N(H)-metilo y vi) metil-S(O)₂-N(H)-metilo;

47) R¹ es metilo o etilo, uno de R² o R³ es hidrógeno y el otro es metilo, y R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidroximetilo, ii) hidroxietilo, iii) metoximetilo y iv) metil-C(O)-N(H)-metilo;

48) NR¹ es fenilo o bencilo, uno de R² o R³ es hidrógeno y el otro es metilo, y R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidroximetilo, ii) hidroxietilo, iii) metoximetilo, iv) cianometilo, v) metil-C(O)-N(H)-metilo, vi) metil-S(O)₂-N(H)-metilo, vii) metoxi-C(O)-NH-metilo, viii) metoximetil-C(O)-NH-metilo y ix) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-metilo;

49) R¹ es fenilo o bencilo, uno de R² o R³ es hidrógeno y el otro es metilo, y R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidroxietilo, ii) hidroxietilo, iii) metoximetilo, iv) cianometilo, v) metil-C(O)-N(H)-metilo y vi) metil-S(O)₂-N(H)-metilo; y

50) R⁵ es flúor.

Se apreciará que las definiciones preferidas de los diversos sustituyentes enumerados en el presente documento pueden tomarse solas o junto con otras definiciones preferidas de diversos sustituyentes. Como por ejemplo, pero que no deben interpretarse como limitantes, las siguientes combinaciones de selecciones preferidas son combinaciones preferidas:

51) una selección cualquiera de acuerdo con los párrafos 35) a 43), en la que p es 0;

52) la selección preferida 35) o 36) (es decir, selecciones preferidas para R¹) junto con una selección preferida cualquiera de acuerdo con los párrafos 37) a 40) (es decir, selecciones preferidas para R² y/o R³);

53) una combinación preferida de acuerdo con 52), junto con una combinación preferida cualquiera de acuerdo con los párrafos 41) a 43) (es decir, combinación de uno de los patrones de sustitución preferidos para el resto pirazolilo con una de las selecciones preferidas para R⁴).

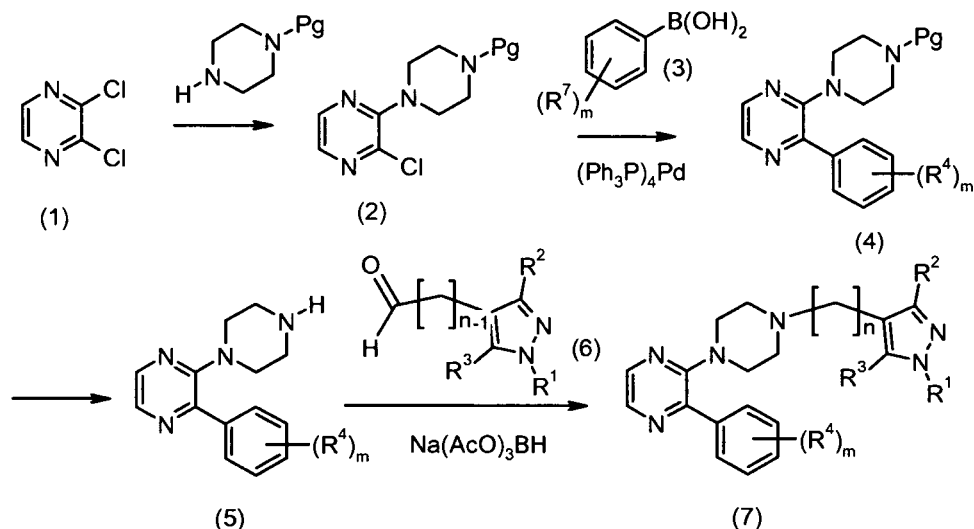
Son compuestos preferidos específicos de la presente invención los que se describen en los Ejemplos en el presente documento, incluyendo las bases libres y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dos compuestos particularmente preferidos de la presente invención son 2-[4-(3'-fenil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirazol-1-il]-etanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo (el compuesto del Ejemplo 198) y N-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-acetamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo (el compuesto del Ejemplo 32m).

Esquemas generales

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas sintéticos por procedimientos bien conocidos y apreciados en la técnica. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas son bien conocidas en la técnica y las sustituciones adecuadas de disolventes y co-reactivos están dentro de la práctica de la técnica. De forma análoga, se apreciará por los expertos e la materia que pueden aislarse intermedios sintéticos y/o purificarse por diversas técnicas bien conocidas según se necesite o se desee, y que frecuentemente, será posible usar diversos intermedios directamente en etapas sintéticas posteriores con poca o ninguna purificación. Además, el experto apreciará que en algunas circunstancias, el orden en el que se introducen los restos no es crítico. El orden de etapas particular que se necesitan para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto particular que se esté sintetizando, el compuesto de partida y la inestabilidad relativa de los restos sustituidos, como se apreciará por el químico experto. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se han definido anteriormente y todos los reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica.

El Esquema I siguiente, muestra una síntesis de cuatro etapas adecuada para compuestos de pirazina de la presente invención. En este esquema, se sustituye nucleófilamente 2,3-dicloropirazina (1) con piperazina mono-N-protegida para proporcionar piperazinopirazina (2). Una reacción de Suzuki usando un ácido fenilborónico adecuadamente sustituido o sin sustituir (3), en presencia de un catalizador de paladio adecuado proporciona la fenilpiperazinopirazina correspondiente (4). La desprotección proporciona la amina secundaria (5) que después se somete a aminación reductora con el pirazoloaldehído adecuadamente sustituido o sin sustituir (6) para proporcionar el compuesto deseado (7).

Esquema I

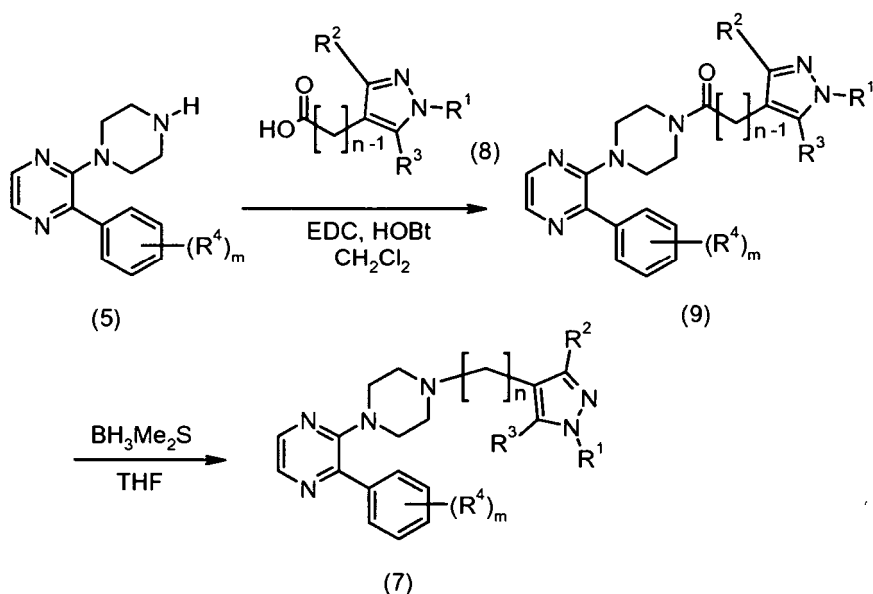


Aunque se usa ácido fenilborónico (3) en la ilustración anterior, se apreciará que podrían usarse otros reactivos para proporcionar las fenilpiperazinopirazinas (4) (por ejemplo, fenilo estannanos, fenil cincatos o reactivos de fenil Grignard con un catalizador adecuado). De forma análoga, puede usarse una diversidad de grupos protectores de N, junto con procedimientos de desprotección adecuados, según se aprecia fácilmente en la técnica. Los grupos protectores ejemplares incluyen, pero sin limitación Boc, acetilo, bencilo, benciloxicarbonilo o etoxicarbonilo. El químico experto también apreciará que las reacciones anteriores pueden adaptarse a una diversidad de disolventes y condiciones de reacción y que las condiciones óptimas dependerán del compuesto en particular que se esté sintetizando.

El orden de las etapas de acoplamiento en el Esquema I puede invertirse si se desea. Por tanto, el pirazoloaldehído (6) puede acoplarse en primer lugar con la piperazina N-protegida, seguido de desprotección y acoplamiento con 2,3-dicloropirazina (1), seguido finalmente de la reacción de Suzuki para añadir el resto fenilo.

Como una alternativa a la etapa de aminación reductores, el intermedio (5) puede someterse a acilación con ácidos carboxílicos (8), en presencia de EDC y HOBt como se muestra en el Esquema II. Esto proporciona la amida (9), que después de reducción con dimetilsulfuro de borano o similar, proporciona el compuesto (7).

Esquema II

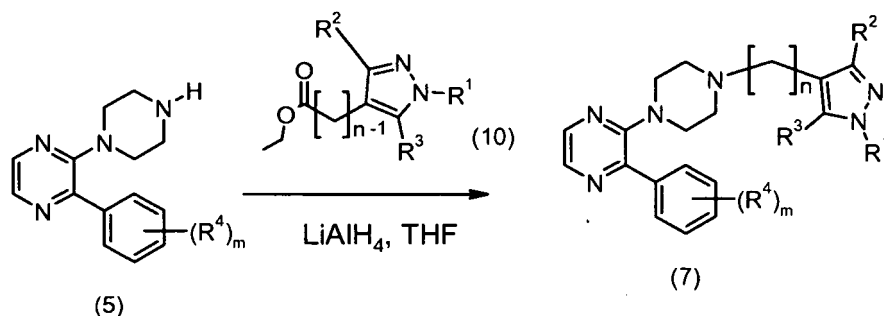


Aunque el esquema anterior ilustra el uso de EDC y HOBt para activar el ácido carboxílico para facilitar el acoplamiento con la amina, se apreciará que pueden usarse otros reactivos, como por ejemplo, pero sin limitación,

diciclohexilcarbodiimida o tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio en presencia de diisopropiletilamina. De forma análoga, pueden usarse otros agentes de reducción en la etapa de reducción, como por ejemplo, pero sin limitación, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio. De forma análoga, pueden emplearse disolventes alternativos y una diversidad de condiciones de reacción como es evidente para el químico experto, como por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico en cloruro de metileno y similares para la etapa de aminación reductora.

El Esquema III ilustra una variación en el Esquema II, en la que el metilo o éster etílico (10) del ácido carboxílico (8) del Esquema II se usa en presencia de un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, para proporcionar el compuesto (7). Véase Esquema III.

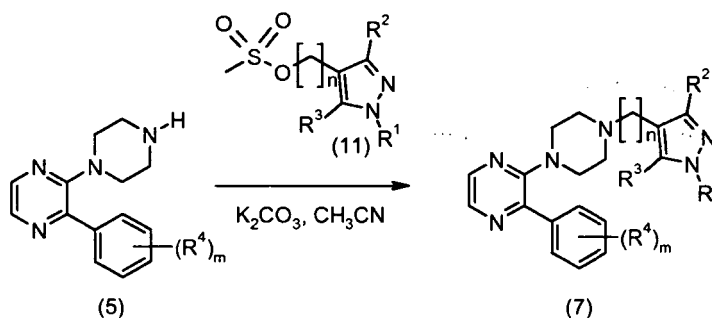
Esquema III



Como con el Esquema I, el orden de las reacciones en los Esquemas II y III puede modificarse de manera que la piperazina mono-N-protegida puede hacerse reaccionar con 2,3-dicloropirazina (1), seguido de desprotección y la aminación reductora para añadir el pirazoloaldehído, o la reacción de Suzuki para añadir el resto fenilo. Después, se ejecuta la otra reacción, tanto la reacción de Suzuki para añadir el resto fenilo como la desprotección y la aminación reductora para añadir el pirazolo aldehído/éster, según sea adecuado para completar la síntesis.

Una ruta adicional para dar compuestos de la invención es por alquilación del intermedio (5), como por ejemplo, por reacción de mesilatos de alquilo (11), en condiciones básicas, tales como carbonato potásico en acetonitrilo o similares (Véase Esquema IV). Se apreciará que pueden usarse sulfonatos alternativos (por ejemplo, toluenosulfonatos o trifluorometanosulfonatos) o haluros de alquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo, cloruros de bencilo), en lugar de mesilatos de alquilo en dicha etapa de alquilación.

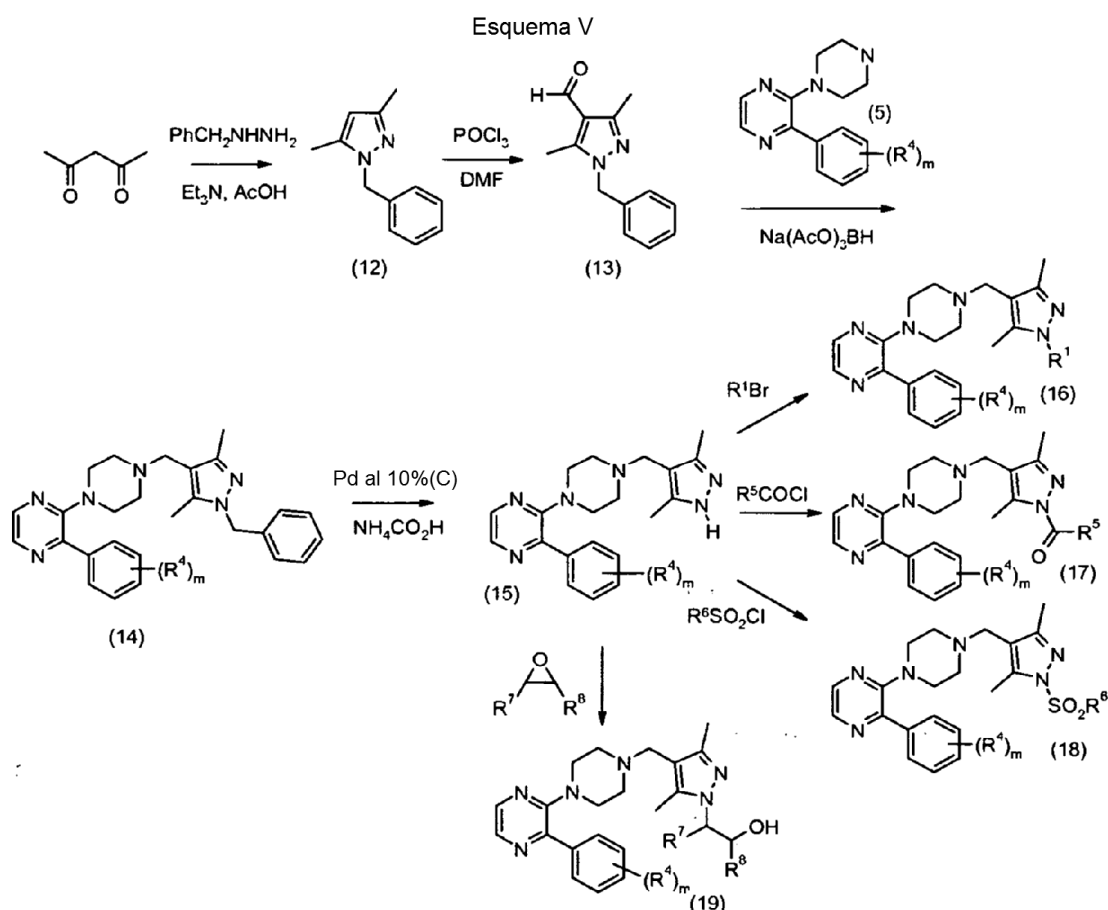
Esquema IV



Pueden conseguirse compuestos de pirazol 3,5-dimetilados de la presente invención como se ilustra en el Esquema V. De esta manera, se hace reaccionar pentano-2,4-diona con bencilhidrazina para dar 3,5-dimetilpirazol N-protegido (12), que después se formula con oxiclورو de fósforo en DMF para dar bencil pirazol carboxaldehído correspondiente (13). Como alternativa, puede usarse cualquier diona simétrica, en lugar de pentano-2,4-diona (por ejemplo, heptano 3,5 diona o nonano-4,6-diona), para dar los 3,5-dialquil pirazoles correspondientes (por ejemplo, 2,3-dietilo o 3,5-di-propil-pirazol). Después, éstos se someten a aminación reductora con el intermedio (5) para proporcionar el compuesto de bencildimetilpirazol (14). Después, otras sustituciones en el nitrógeno de pirazolilo son fácilmente accesibles mediante la retirada del grupo bencilo, como por ejemplo, por hidrogenación, en presencia de formiato amónico y un catalizador de paladio adecuado para dar (15). Se entenderá que, en algunas circunstancias, la aminación reductora puede realizarse con el pirazol carboxaldehído sin protección de N, conduciendo directamente de esta manera al compuesto/intermedio (15) sin la necesidad de una etapa de desprotección.

Se apreciará fácilmente por los expertos en la materia que opcionalmente el intermedio (15) puede derivatizarse adicionalmente para dar pirazoles N-sustituídos adicionales (16-19) por una diversidad de procedimientos bien conocidos, como por ejemplo, alquilación, acilación, sulfonilación o adición de epóxido, como se muestra en el Esquema V y se demuestra en las preparaciones y ejemplos posteriores.

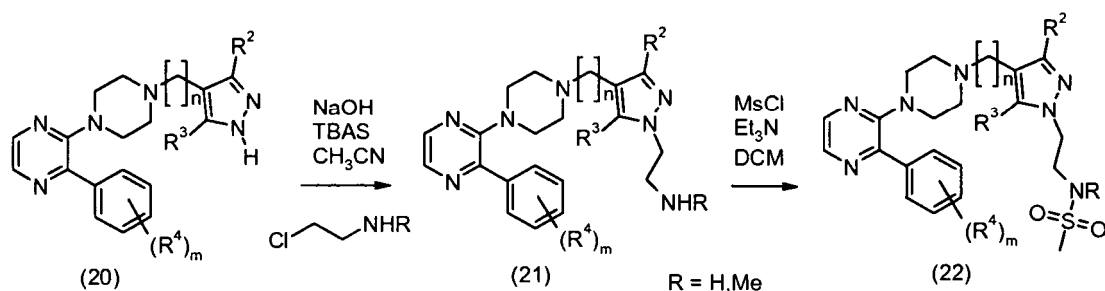
- 5 Los compuestos de la invención en los que n es 2 ó 3 pueden sintetizarse con procedimientos análogos usando éster etílico del ácido bromoacético o éster etílico del ácido bromopropiónico, en un disolvente adecuado, en lugar de DMF.



en el que

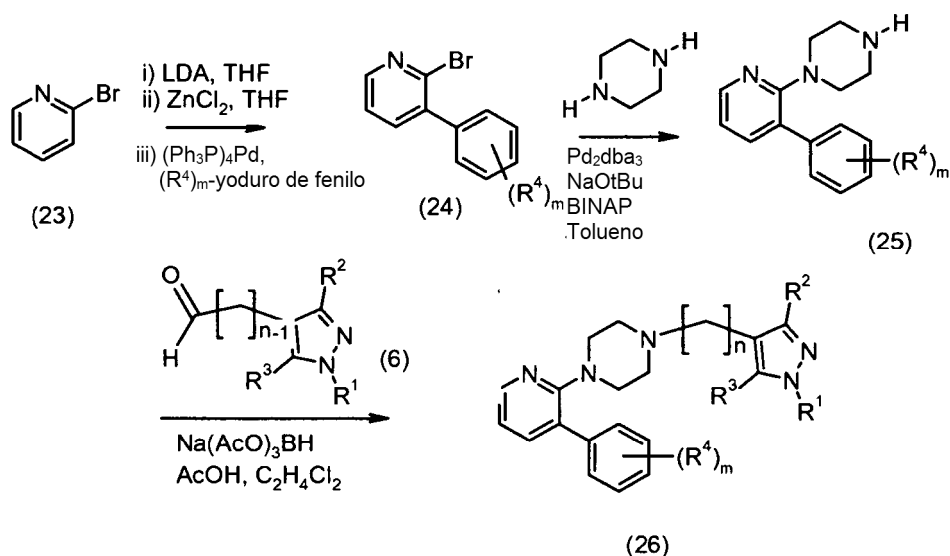
- 10 R^5 es alquilo (C_1-C_5), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2), Ph^1 -alquilo (C_0-C_2) o Ar^1 -alquilo (C_0-C_2);
 R^6 es alquilo (C_1-C_2), Ph^1 - o Ar^1
 R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor, con la condición de que R^7 y R^8 no contengan entre los dos más de 4 átomos de carbono o más de 3 sustituyentes de flúor.
- 15 Pueden obtenerse compuestos en los que R^1 es un resto sulfonilamidoalquilo como se ilustra en el Esquema VI. El intermedio de pirazolilo adecuado (20) se alquila con el cloruro de aminoalquilo deseado (se ilustra cloruro de R-aminoetilo, aunque pueden usarse cadenas de alquilo de diversas longitudes). Después, la amina libre se sulfonila con el cloruro de sulfonilo adecuadamente sustituido. Se ilustra la metilsulfonilamida, aunque pueden obtenerse otros sustituyentes de una manera similar.

Esquema VI



5 Pueden sintetizarse compuestos de piridilo de la presente por una variedad de rutas, usando procedimientos químicos convencionales, incluyendo los que se describen en los Esquemas VII - XII. En el Esquema VII, se proporcionan compuestos de piridilo que tienen el resto piperazinilo adyacente al nitrógeno de piridilo a través de una síntesis de 3 etapas. De esta manera, se desprotona 2-bromopiridina (23) y se acopla a yoduros de fenilo, en presencia de cloruro de cinc y un catalizador de paladio adecuado para dar la 3-fenil-2-bromopiridina (24). Después, el intermedio (24) se hace reaccionar con piperazina, en condiciones de reacción de Buchwald para proporcionar la 3-fenil-2-piperazinopiridina (25), que a su vez se amina reductivamente con el pirazoloaldehído adecuado (6) para proporcionar el compuesto de 3-fenil-2-(4-pirazoloalquilpiperazin-1-il)piridina deseado (26).

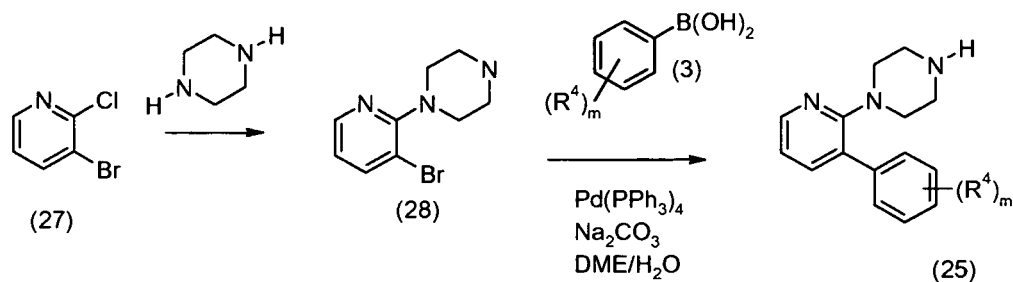
Esquema VII



10

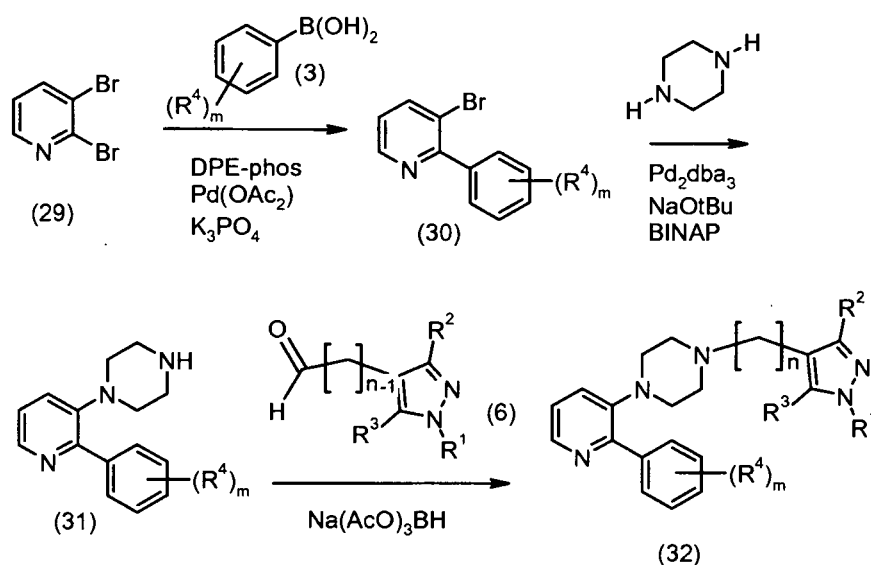
Como alternativa, puede usarse 3-bromo-2-cloropiridina como se muestra en el Esquema VIII. Por lo tanto, se calienta 3-bromo-2-cloropiridina (27) con piperazina para proporcionar 1-(3-bromopiridin-2-il)piperazina (28), seguido de acoplamiento de Suzuki del resto fenilo para proporcionar el intermedio de fenilpiperazina (25).

Esquema VIII



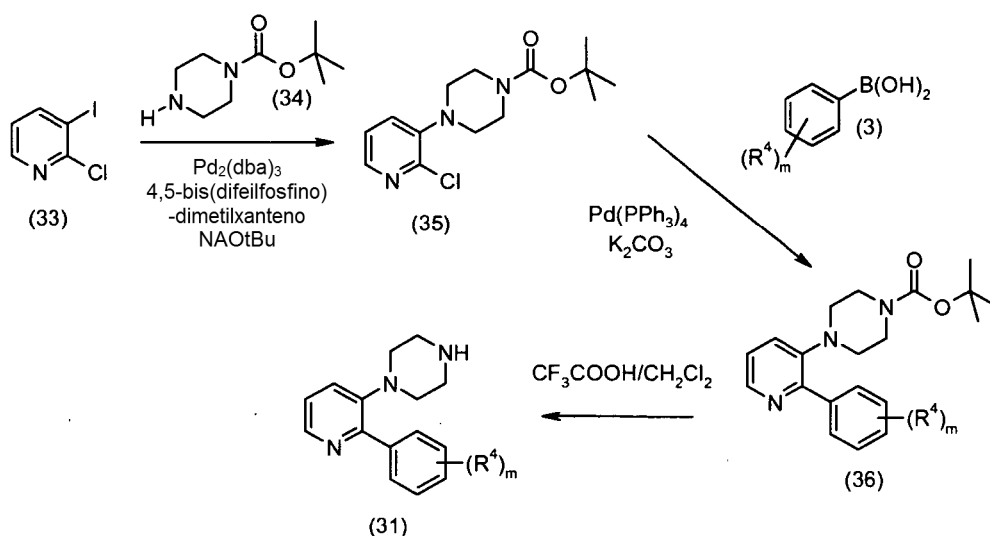
5 Pueden obtenerse compuestos de piridilo de la presente invención que tienen el resto fenilo adyacente al nitrógeno de piridilo, haciendo reaccionar 2,3-dibromopiridina (29) con el ácido fenilborónico adecuado (3) en condiciones de reacción de Suzuki para proporcionar 2-fenil-3-bromopiridina (30). Ésta a su vez puede sustituirse con piperazina en condiciones de reacción de Buchwald para dar la 2-fenil-3-piperazinopiridina correspondiente (31), que después puede aminarse reductivamente con un pirazoloaldehído adecuado (6) para proporcionar el compuesto final (32). (Véase Esquema IX.)

Esquema IX



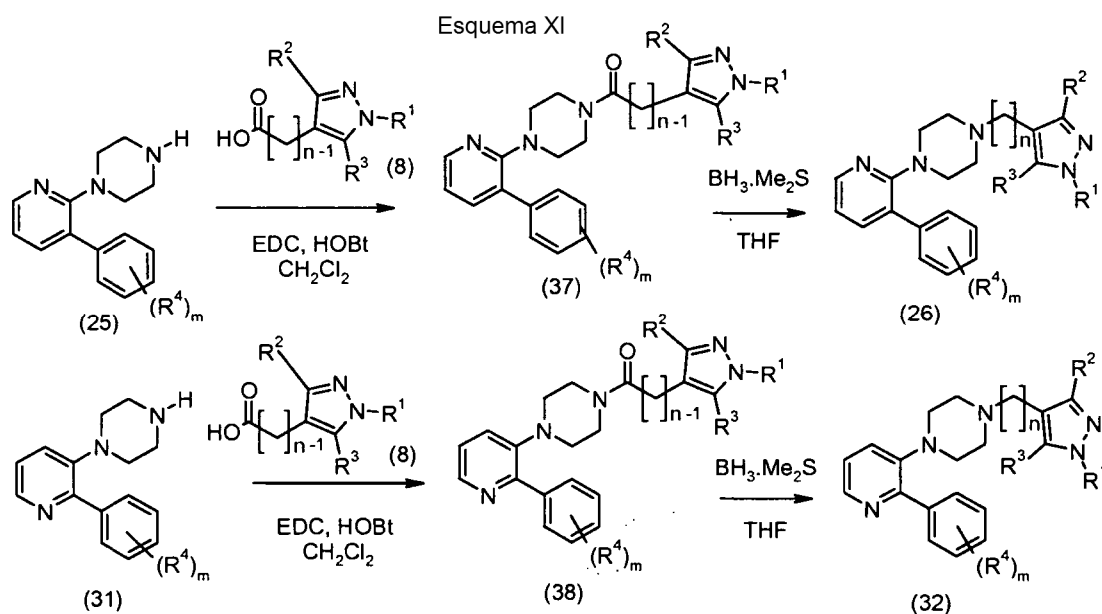
10 Como alternativa, el intermedio (31) puede obtenerse como se ilustra en el Esquema X siguiente. Por lo tanto, se acopla 2-cloro-3-yodo-piridina (33) con piperazina mono-N-protegida (34) en presencia de un catalizador de paladio adecuado para proporcionar la 2-cloro-3-piperazinopiridina N-protegida correspondiente (35). A esto le sigue el acoplamiento de Suzuki con el ácido fenilborónico opcionalmente sustituido (3) y desprotección como se ha descrito anteriormente para proporcionar el intermedio deseado (31).

Esquema X



15 Aunque se usa un ácido fenilborónico en la ilustración anterior, se apreciará que también pueden usarse otros reactivos (por ejemplo, fenil estannanos, fenil cincatos o reactivos de Grignard de fenilo con catalizadores adecuados).

Como una alternativa a la etapa de aminación reductora, los compuestos (25) o (31) pueden someterse a acilación con ácidos carboxílicos (8), en presencia de EDC y HOBt como se muestra en el Esquema XI.

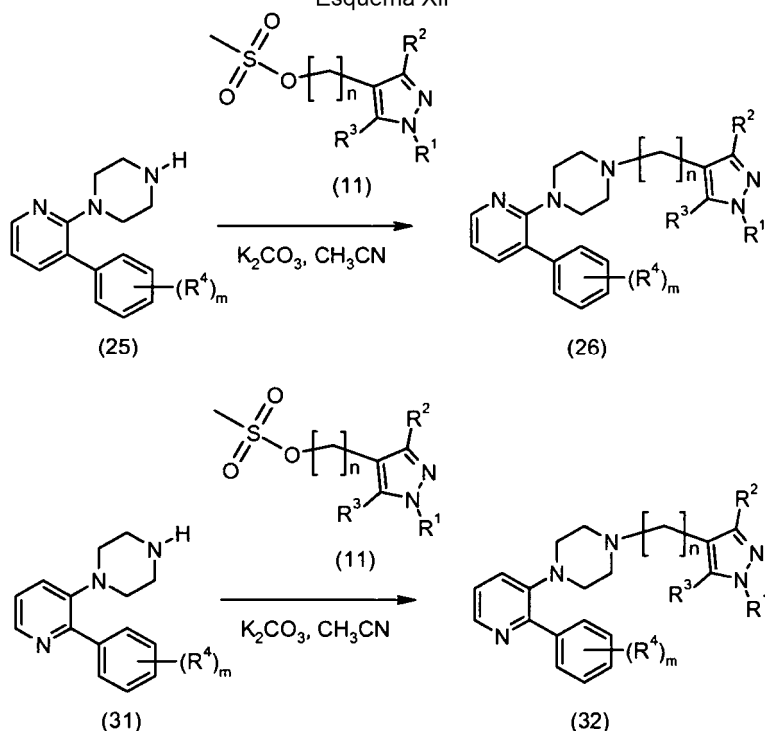


Esto proporciona las amidas (37) o (38) respectivamente, que después de reducción con dimetilsulfuro de borano o similar, proporciona el compuesto (26) o (32), respectivamente.

5 Aunque el esquema anterior muestra el uso de EDC y HOBT para activar el ácido carboxílico para acoplar la amina, se apreciará que pueden usarse otros reactivos de acilación (por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida o tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, en presencia de diisopropiletilamina). De forma análoga, pueden usarse otros agentes de reducción en la etapa de reducción (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio).

10 Se apreciará que, como con los esquemas sintéticos para los compuestos de pirazinilo de la presente invención anteriores, el orden de las etapas individuales para el acoplamiento del pirazol con la piperazina, el acoplamiento de la piperazina con la piridina y el acoplamiento de la piridina con el fenilo, es generalmente de poca importancia y puede reordenarse como se desee para adaptarse al compuesto que se esté sintetizando. De forma análoga, el resto de pirazolilo puede sustituirse adicionalmente antes o después del acoplamiento del resto pirazolilo con el resto piperazinilo. Además, como con la síntesis de los compuestos de pirazinilo anteriores, el resto pirazolilo puede
15 añadirse por reacciones de alquilación típicas como con mesilatos o similares, como se muestra en el Esquema XII siguiente.

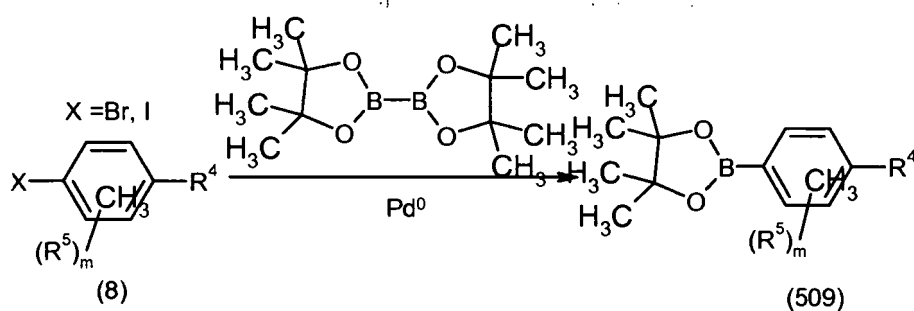
Esquema XII



De esta manera, pueden hacerse reaccionar mesilatos de alquilo (11) en condiciones básicas (como por ejemplo, carbonato potásico en acetonitrilo) para proporcionar los compuestos (26) y (32). Se apreciará que pueden usarse sulfonatos alternativos (por ejemplo, toluenosulfonatos o trifluorometanosulfonatos) o haluros de alquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo, cloruros de bencilo), en lugar de los mesilatos de alquilo ilustrados anteriormente.

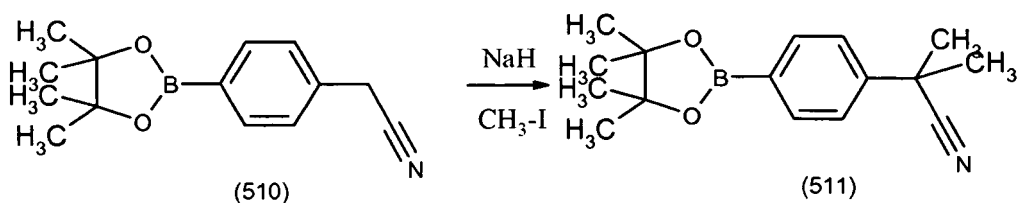
El Esquema XIII muestra un procedimiento adecuado para la generación de un éster borónico (509) a partir de un haluro de arilo correspondiente (8). Debe apreciarse que variaciones con respecto a la elección del la fuente de paladio catalítico, ligando, base y disolvente son comunes en la técnica.

Esquema XIII



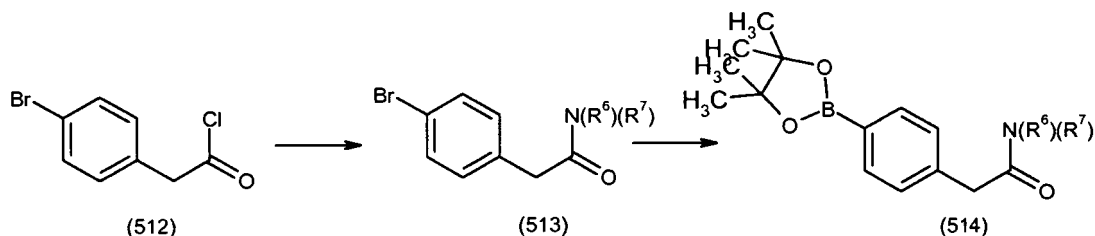
- 10 Como se muestra en el Esquema XIV, pueden sintetizarse ésteres borónicos alquilados (511) por desprotonación bencílica de (510) y reacción con haluros de metilo, tales como yoduro de metilo, para dar productos alquilados (511).

Esquema XIV



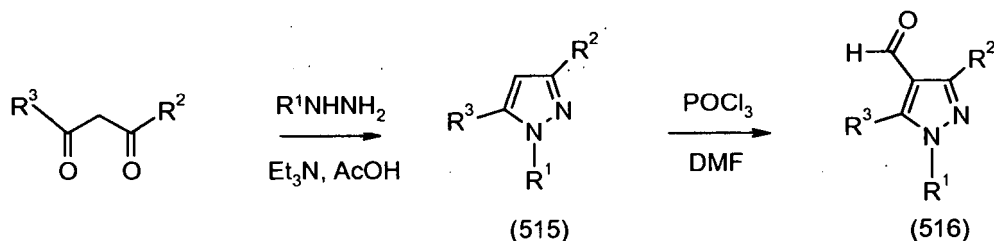
Otros ésteres borónicos pueden funcionalizarse antes de la formación de éster borónico como en el Esquema XV. El cloruro de ácido (512) se convierte en la amida (513), que después puede convertirse en éster borónico (514) usando condiciones descritas anteriormente.

Esquema XV



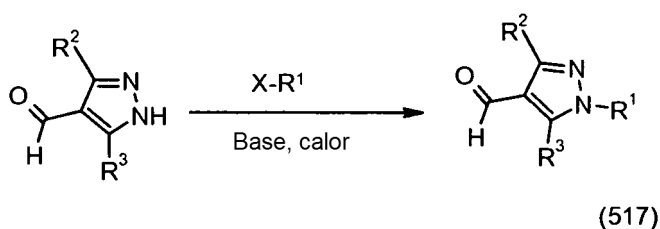
- 5 Pueden sintetizarse pirazoles sustituidos por el procedimiento conocido de manera general que se muestra en el Esquema XVI. Cuando R^2 no es igual a R^3 , los productos regioisoméricos (515) deben separarse usando técnicas cromatográficas comunes.

Esquema XVI



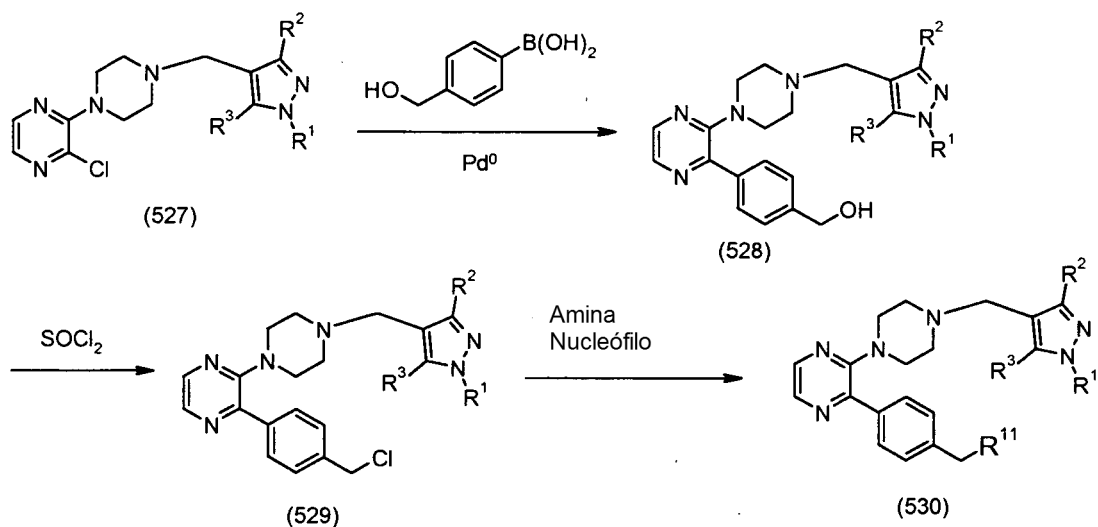
- 10 Pueden sintetizarse pirazoles funcionalizados (517) como se muestra en el Esquema XVII, particularmente en los que R^1 es alquilo (C_1 - C_3) sustituido con hidroxilo.

Esquema XVII



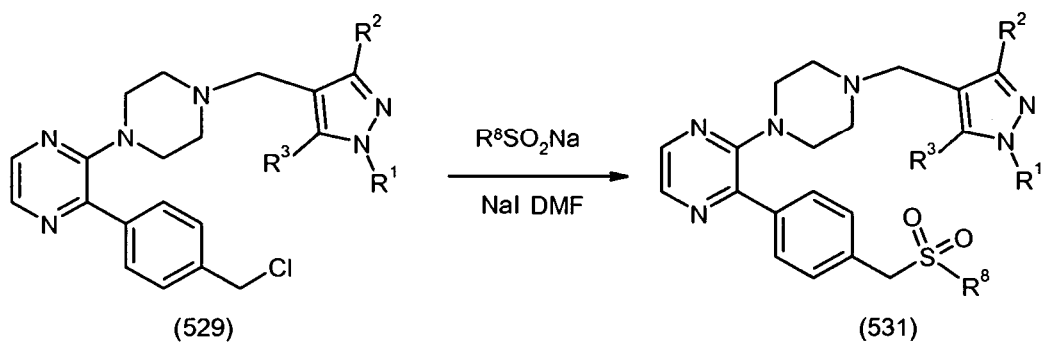
- 15 Se apreciará que pueden elaborarse adicionalmente compuestos funcionalizados usando una funcionalidad reactiva pendiente. Como un ejemplo y como se muestra en el Esquema XVIII, un alcohol bencílico (528) puede hacerse reaccionar con cloruro de tionilo para formar el cloruro de bencilo (529). Después, el cloruro de bencilo (529) puede someterse a desplazamiento nucleófilo con una diversidad de nucleófilos de nitrógeno para llegar a compuestos (530). R^{11} se define por el nucleófilo de amina usado que puede incluir, pero sin limitación, lactamas, triazoles, pirazoles, imidazoles, ureas, carbamatos, sultamas o amidas.

Esquema XVIII



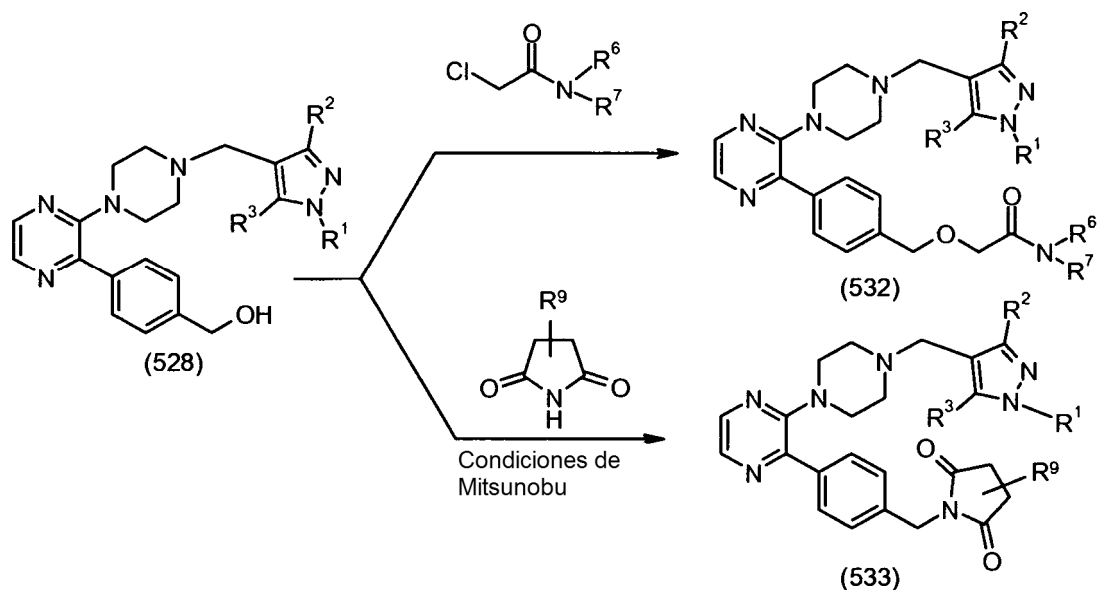
De una manera similar, el cloruro de bencilo electrófilo (529) puede desplazarse con un azufre nucleófilo para dar una sulfona (531) como se muestra en el Esquema XIX. R^8 puede ser alquilo o alquilo ramificado.

Esquema XIX



- 5 El alcohol bencílico (528) puede funcionalizarse por alquilación o por reacción de Mitsunobu como se muestra en el Esquema XX. Se apreciará que muchas de estas reacciones de funcionalización del alcohol bencílico también pueden aplicarse al alcohol fenólico correspondiente. En los Esquemas, R^9 puede ser metilo o etilo.

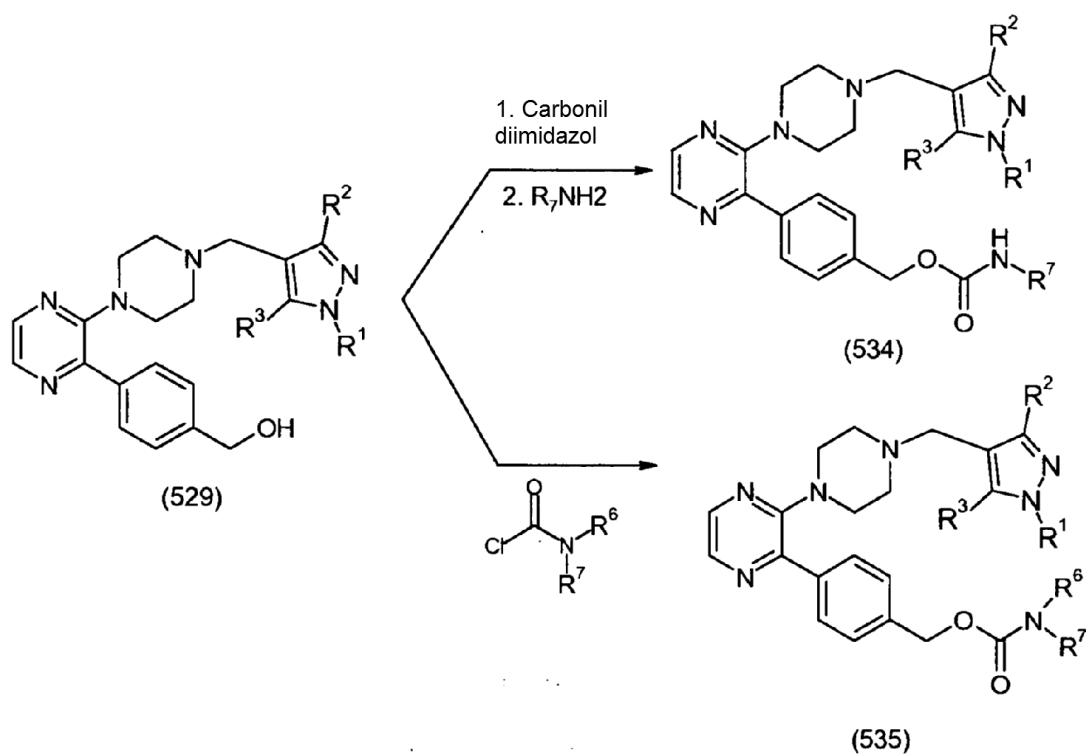
Esquema XX



El alcohol bencílico pendiente (528) también puede acilarse para dar carbamatos como en el Esquema XXI. La activación del alcohol bencílico con carbonil diimidazol, seguido de reacción con una amina primaria da los carbamatos correspondientes (534). Los carbamatos (535) pueden formarse desprotegiendo el alcohol (528) con una base adecuada, seguido de reacción con un cloruro de carbamoilo.

5

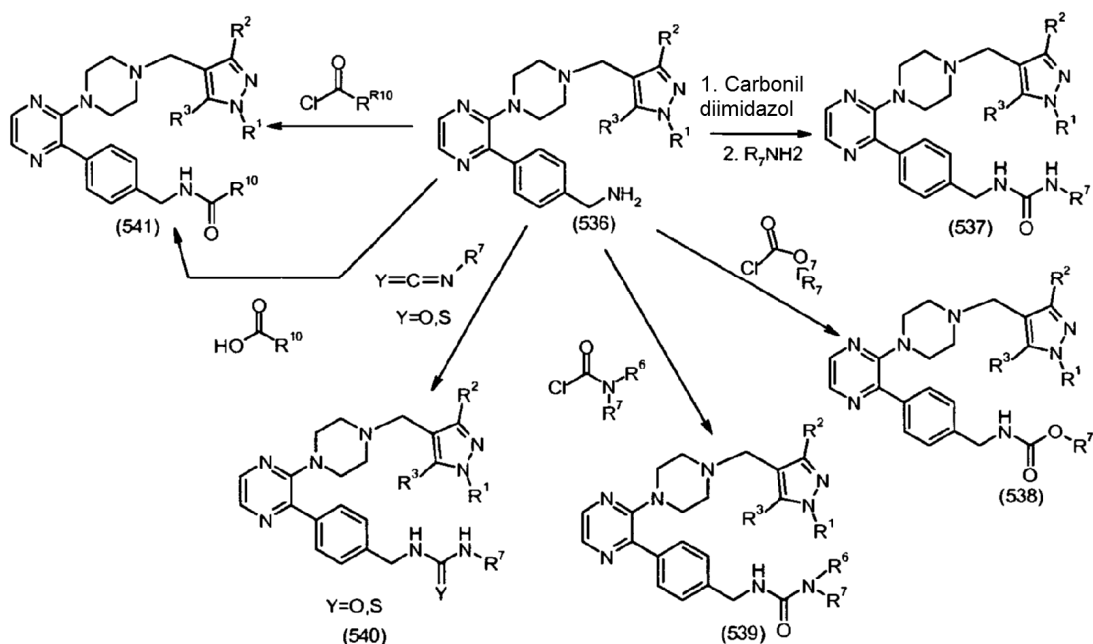
Esquema XXI



Como con el alcohol bencílico, la derivatización de una bencilamina primaria pendiente puede conducir a una diversidad de grupos funcionales adicionales, tales como ureas, tioureas, carbamatos y amidas como se muestra en el Esquema XXII: La amina (536) puede activarse con carbonil diimidazol y hacerse reaccionar con una amina primaria

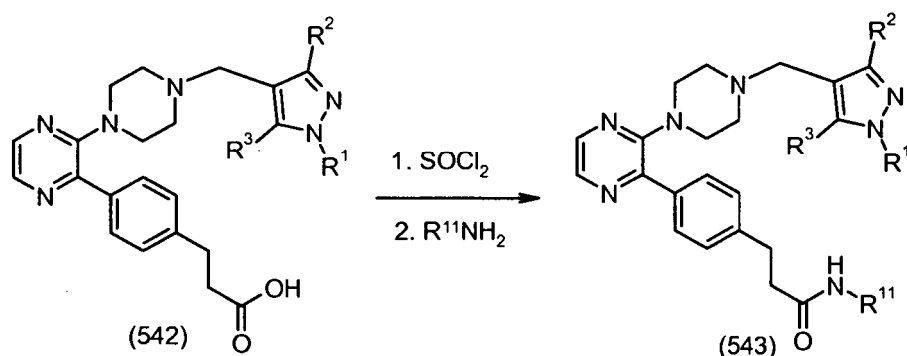
para dar ureas (537). Además, (536) puede hacerse reaccionar con un cloroformiato para dar carbamatos (538). Las ureas (539) pueden realizarse por reacción de (536) con cloruros de carbamoilo. Las ureas o tioureas (540) pueden obtenerse haciendo reaccionar la amina (536) con isocianatos o tioisocianatos. Adicionalmente, además, (536) también puede funcionalizarse para dar las amidas (541) mediante un acoplamiento de amida convencional por medio de cloruros de ácido u otras técnicas de acoplamiento de ácido carboxílico empleadas comúnmente. En el Esquema XI, R^{10} puede ser alquilo (C_1 - C_4), ciclopropilo o alquil (C_1 - C_2)-O-alquilo (C_1 - C_2).

Esquema XXII



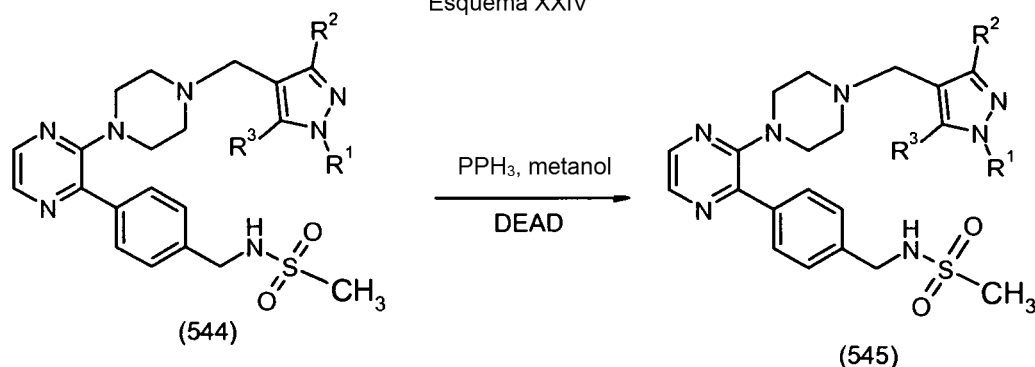
Puede realizarse funcionalización adicional mediante amidación de un ácido carboxílico pendiente (542) con una amina para dar amida (543). Esto puede suceder por medio del cloruro de ácido como en el Esquema XXIII o por medio del ácido carboxílico directamente con activación tradicional por reactivos de formación de enlace de amida. R^{11} se define a partir del reactivo de amina, que puede ser de alquilo o de arilo y puede ser primaria o secundaria.

Esquema XXIII



También puede suceder funcionalización de Mitsunobu en una funcionalidad de nitrógeno reactiva pendiente, tal como sulfonamida (544), para dar productos alquilados, tales como (545) en el Esquema XXIV.

Esquema XXIV



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

Preparación 1: Éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico

Cargar un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2 l con 2,3-dicloropirazina (78,7 g, 0,532 mol), éster t-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (100 g, 0,537 mol), carbonato potásico (88,2 g, 0,638 mol) seguido de DMA (0,780 l) y calentar la suspensión resultante a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno con agitación vigorosa. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (0,390 l) y MTBE (0,390 l), y agitar la mezcla durante 60 min. Detener la agitación y separar las fases. Lavar la fase orgánica con agua (2 x 200 ml), secar sobre MgSO₄, filtrar y concentrar para dar la preparación del título en forma de un jarabe de color amarillo (145 g, rendimiento del 91 %).

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

Cargar un reactor con 2,3-dicloropirazina (73,6 g, 0,497 mol, 1,0 equiv.), éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (101,9 g, 0,547 mol, 1,1 equiv.) y carbonato potásico en polvo (164,8 g, 1,19 mol, 2,4 equiv.). Añadir N,N-dimetilacetamida (1,1 l) y calentar a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Enfriar la reacción a temperatura ambiente y añadir ácido 4-fluorofenilborónico (83,4 g, 0,596 mol, 1,2 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,87 g, 2,5 mmol, 0,005 equiv.) y agua (442 ml). Calentar la reacción a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Enfriar la reacción a 60 °C y diluir con agua (800 ml) y metil t-butil éter (1,0 l). Enfriar a temperatura ambiente y separar las fases resultantes. Lavar la fase orgánica con 200 ml de agua, separar las fases y concentrar para dar 3-(4-fluorofenil)-2-[4-(t-butiloxycarbonil)piperazin-1-il]pirazina en forma de un sólido de color amarillo claro que se recoge en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Cargar la 3-(4-fluorofenil)-2-[4-(t-butiloxycarbonil)piperazin-1-il]pirazina en un reactor, junto con n-butanol (1,67 l) y tolueno (99 ml). Calentar la mezcla de reacción a 60 °C y añadir *in situ* gota a gota una solución de HCl en n-butanol (835 ml, preparada añadiendo 2,33 moles de cloruro de acetilo a 668 ml de n-butanol a 0 °C) a la reacción. Después de que se complete la adición, agitar a 60 °C durante 2 h y enfriar a temperatura ambiente. Agitar los sólidos resultantes a temperatura ambiente, filtrar, lavar con n-butanol (200 ml) y secar durante una noche en un horno de vacío a 70 °C para dar el intermedio del título en forma de un sólido de color amarillo (148,95 g, rendimiento del 86 % en cuatro etapas, corrigiendo para n-butanol atrapado en los sólidos). EM (EN): m/z = 259 [M+H]⁺.

Preparación 3: 3'-m-Tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Disolver éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (6,0 g, 20,2 mmol) y ácido 3-metilbencenoborónico (3,3 g, 24,0 mmol) en dimetoxietano (20 ml) y agua (10 ml). Añadir tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,3 g, 2,0 mmol) y carbonato potásico (7,5 g, 54 mmol). Calentar durante 17 h a 102 °C y dejar enfriar durante aproximadamente 1,5 h a temperatura ambiente. Repartir la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Separar las fases. Lavar la fase orgánica con salmuera, secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 10:90 a 20:80 de acetato de etilo:hexanos), para dar éster terc-butílico del ácido 3'-m-tolil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (3,3 g, 47 %). EM (EN): m/z = 355 [M+H]⁺.

Disolver éster terc-butílico del ácido 3'-m-tolil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (3,3 g, 9,32 mmol) en DCM (10 ml). Añadir ácido trifluoroacético (42,6 g, 28,8 ml) frío (del frigorífico). Agitar durante 2 h a temperatura ambiente. Repartir la mezcla de reacción entre cloruro de metileno y NaOH 5 N (pH acuoso = 14). Separar las fases. Extraer la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato sódico anhid., filtrar y concentrar para dar la preparación del título (2,35 g, 99 %). EM (EN): m/z = 255 [M+H]⁺.

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

La preparación del título se obtiene usando procedimientos similares a los de la Preparación 3, usando ácido 3-fluorobencenoborónico (rendimiento del 89 %). EM (EN): m/z = 259 [M+H]⁺.

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

- 5 Se prepara éster terc-butílico del ácido 3'-(2-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico usando el procedimiento de Preparación 3, usando ácido 2-fluorobencenoborónico (rendimiento del 82 %, EM (EN): m/z = 359 [M+H]⁺).

10 Añadir HCl 4 M en dioxano (8 ml) a una solución de éster t-butílico del ácido 3'-(2-fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']-bipirazinil-4-carboxílico (1,48 g, 4,13 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y después a 40 °C durante 16 h. Dejar que la reacción se enfríe, retirar por filtración el sólido precipitado, lavar con 1,4-dioxano y secar a presión reducida a 60 °C, para dar la preparación del título en forma de un sólido de color amarillo (960 mg, 70 %). EM (EN) m/z = 259 [M+H].

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

- 15 Disolver éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (2,50 g, 8,40 mmol) y ácido fenilborónico (1,23 g, 10,08 mmol) en N,N-dimetilacetamida (25 ml) y agua (10 ml). Añadir tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,49 g, 0,42 mmol) y carbonato potásico (2,80 g, 20,16 mmol). Calentar durante 4 h a 114 °C y dejar enfriar aproximadamente durante 1,5 h a temperatura ambiente. Repartir la mezcla de reacción entre MTBE y agua. Separar las fases. Secar la fase orgánica (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 10:90 a 30:70 de acetato de etilo:hexanos), para dar éster terc-butílico del ácido 3'-(fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (2,49 g, 87 %). EM (EN): m/z = 341 [M+H]⁺.

Desproteger usando el procedimiento de la Preparación 3 para proporcionar la preparación del título (rendimiento del 96 %). EM (EN): m/z = 241 [M+H]⁺.

Preparación 7: 1-[4-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-fenil]-etanona

- 25 Usar el procedimiento de la Preparación 6, usando ácido 4-acetilbencenoborónico para obtener éster terc-butílico del ácido 3'-(fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (rendimiento del 91 %). EM (EN): m/z = 383 [M+H]⁺.

Desproteger usando el procedimiento de Preparación 3 para obtener la preparación del título (rendimiento del 100 %). EM (EN): m/z = 283, [M+H]⁺.

Preparación 8: 3'-(4-Cloro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

- 30 Acoplar 2,3-dicloropirazina (0,302 g, 2,03 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (0,320 g, 2,05 mmol), usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,124 g, 0,107 mmol) y fluoruro potásico (0,355 g, 6,11 mmol) en tolueno (19 ml) y agua (5 ml), a 100 °C durante 17,5 h. Enfriar la reacción, repartir las fases y extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Lavar las fases orgánicas combinadas con cloruro sódico acuoso saturado, secar (sulfato de magnesio), concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 35:65 de acetato de etilo:hexanos), para dar 2-cloro-3-(4-clorofenil)-pirazina (0,199 g, 44 %).

- 35 Acoplar 2-cloro-3-(4-clorofenil)-pirazina (0,148 g, 0,710 mmol) y éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (0,216 g, 1,16 mmol), usando 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo (0,0321 g, 0,0916 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,0328 g, 0,0388 mmol) y la sal sódica de 2-metilpropan-2-ol (0,104 g, 1,09 mmol) en tolueno (9 ml) a 82 °C durante 17 h. Enfriar la reacción a temperatura ambiente, diluir con éter dietílico (50 ml), filtrar a través de un lecho de gel de sílice de 1 cm, enjuagar el lecho con éter dietílico (2 x 25 ml), combinar las soluciones orgánicas, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 1:1 de acetato de etilo:hexanos) para dar éster terc-butílico del ácido 3'-(4-cloro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (0,143 g, 56 %). EM (EN): m/z = 303 [M+H-isobutileno]⁺.

- 45 Disolver éster terc-butílico del ácido 3'-(4-cloro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico en DCM (10 ml), añadir HCl acuoso 4 M (5 equiv.) y agitar durante 2 h a temperatura ambiente. Concentrar a presión reducida, disolver en metanol (2 ml) y purificar por SCX, eluyendo el producto de la resina de intercambio iónico usando NH₃ 2 M en metanol, para dar la preparación del título (0,103 g, 100 %). EM (EN): m/z = 259 [M+H]⁺.

Preparación 9: 3'-(4-Trifluorometil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

- 50 Preparar 2-cloro-3-(4-trifluorometilfenil)-pirazina en 30 % de acuerdo con el procedimiento usado para fabricar 2-cloro-3-(4-clorofenil)-pirazina. Acoplar 2-cloro-3-(4-trifluorometilfenil)-pirazina (0,570 g, 2,20 mmol) y piperazina (4,31 g, 50,0 mmol), a 125 °C durante 111 min. Enfriar la reacción a aproximadamente 70 °C, añadir agua (50 ml), agitar hasta que la temperatura de la reacción esté por debajo de 35 °C y diluir con DCM (70 ml). Separar las fases, extraer la fase acuosa con DCM (2 x 70 ml), lavar las fases orgánicas combinadas con cloruro sódico acuoso saturado, secar (sulfato de magnesio), concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 1:1 de

acetato de etilo:hexanos), para dar la preparación del título (0,384 g, 57 %). EM (EN): $m/z = 309 [M+H]^+$.

Preparación 10: 2-cloro-3-(3,4-dicloro-fenil)-pirazina

Disolver 2,3-dicloropirazina (2,42 g, 2,03 mmol) y ácido 3,4-diclorobenceno borónico (0,406 g, 2,13 mmol) en tolueno (6 ml). Añadir una solución de fluoruro potásico (0,36 g; 6,2 mmol) en agua desionizada (5 ml). Añadir tetraquis trifenilfosfina (0,124 g; 0,11 mmol). Someter a reflujo la reacción durante 17 h, enfriar a temperatura ambiente y añadir EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Separar la fase orgánica, extraer de nuevo la fase acuosa con EtOAc (2 x 40 ml) y combinar las fases orgánicas. Lavar la solución orgánica con NaHCO_3 ac. saturado y salmuera (2 x), secar sobre MgSO_4 , filtrar y concentrar. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-40 %/hexanos para dar la preparación del título (0,124 g, rendimiento del 23 %). EM (EN) m/z : 274, 276 (M^+).

Preparación 11: 3'-(3,4-dicloro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Combinar 2-cloro-3-(3,4-dicloro-fenil)-pirazina (0,124 g, 0,477 mmol) y piperazina (1,40 g; 16,3 mmol) y calentar la mezcla durante 2 h a 120 °C. Enfriar a temperatura ambiente y añadir DCM (50 ml) y agua (50 ml). Separar las fases y extraer la fase acuosa con DCM (2 x 25 ml). Combinar las fases orgánicas, lavar con salmuera, secar (MgSO_4) y concentrar. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol 0-15 % en DCM para dar la preparación del título (0,118 g, 80 %). EM (EN) m/z : 310 ($M+H^+$).

Preparación 12: 4-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-benzonitrilo

Disolver éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (9,19 g, 30,8 mmol) y ácido 4-cianobencenoborónico (5,18 g, 35,2 mmol) en N,N-dimetilacetamida (90 ml) y agua (35 ml), purgar con nitrógeno durante 0,5 h y después añadir tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,170 g, 0,15 mmol). Calentar durante 3 h a 110 °C, dejar enfriar durante aproximadamente 1,5 h a temperatura ambiente, filtrar y después secar el sólido en un horno durante una noche para dar éster terc-butílico del ácido 3'-(4-cianofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (9,94 g, 88 %). EM (EN): $m/z = 366 [M+H]^+$. Añadir HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) a éster terc-butílico del ácido 3'-(4-cianofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (3,29 g, 9,0 mmol). Añadir más HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) a la mezcla de reacción y calentar a 40 °C durante 3 h. Retirar el sólido por filtración y lavar con una mezcla de 1,4-dioxano/isohehexano para dar la sal diclorhidrato en forma de un sólido de color amarillo (4,2 g). EM (EN): $m/z = 266 [M+H]^+$. Disolver el diclorhidrato en agua (20 ml), añadir hidróxido sódico 2 N (10 ml), extraer con DCM y concentrar el extracto de DCM para dar la preparación del título en forma de un sólido de color amarillo (1,8 g). EM (EN): $m/z = 266 [M+H]^+$.

Preparación 13: 3'-(4-Metanosulfonil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Disolver éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (6,92 g, 30,75 mmol), carbonato potásico (7,34 g, 53,09 mmol) y ácido 4-metanosulfonilbencenoborónico (5,31 g, 26,55 mmol) en N,N-dimetilacetamida (90 ml) y purgar durante 15 min. Añadir agua (35 ml) y purgar adicionalmente la mezcla durante 15 min. Añadir tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,130 g, 0,11 mmol) y calentar durante 2 h 10 min a 110 °C. Dejar enfriar a 65 °C, añadir agua (30 ml) y t-butil metil éter (70 ml) y agitar durante 0,5 h. Retirar el sólido por filtración y secar en un horno de vacío para dar éster terc-butílico del ácido 3'-(4-metanosulfonilfenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (8,3 g, 86 %). EM (EN): $m/z = 419 [M+H]^+$.

Desproteger usando el procedimiento usado en la Preparación 12 para obtener la preparación del título con un rendimiento esencialmente cuantitativo. EM (EN): $m/z = 319,1 [M+H]^+$.

Preparación 14: 3'-(4-Metoxifenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazina

Usar el procedimiento usado para fabricar 2-cloro-3-(4-clorofenil)-pirazina, usando ácido 4-metoxifenilborónico para obtener 2-cloro-3-(4-metoxifenil)-pirazina (rendimiento del 54 %).

Acoplar 2-cloro-3-(4-metoxifenil)-pirazina (0,236 g, 1,07 mmol) y piperazina (3,10 g, 36,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y calentar a 120 °C durante 2 h. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 de metanol:DCM, para dar la preparación del título (0,220 g, 76 %). EM (EN): $m/z = 271 [M+H]^+$.

Preparación 15: Ruta alternativa para 3'-(4-metoxifenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo

Usar el procedimiento de la Preparación 3, usando ácido 4-metoxifenilborónico, para obtener la preparación del título (rendimiento total 70 %). EM (EN): $m/z = 271,2 [M+H]^+$.

Preparación 16: 3'-(4-Etoxifenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Acoplar éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (0,726 g, 2,43 mmol) y ácido 4-etoxifenilborónico (0,95 g, 5,991 mmol), en presencia de trifenilfosfina (0,202 g, 0,770 mmol), acetato de paladio (0,056 g, 0,243 mmol), carbonato sódico (3,8 ml de una solución 2 N en agua) en una mezcla de acetonitrilo (42 ml) y agua (8 ml). Someter a reflujo durante 3 h. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 25:75 acetato de etilo:hexanos, para dar éster terc-butílico del ácido 3'-(4-etoxifenil)-2,3,5,6-tetrahidro-

[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (1,79 g, 96 %).

Desproteger éster terc-butílico del ácido 3'-(4-etoxifenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (1,80 g, 4,7 mmol) usando HCl 4 M en 1,4-dioxano (38 ml) en DCM (100 ml). Concentrar y disolver el residuo en DCM y carbonato sódico acuoso al 10 %. Separar las fases y extraer la fase acuosa con DCM (2 x 150 ml). Combinar las fases orgánicas, lavar con cloruro sódico acuoso saturado, secar (sulfato de magnesio) y concentrar para dar la preparación del título (1,12 g, 84 %). EM (EN): $m/z = 285 [M+H]^+$.

Preparación 17: 3'-(4-Isopropoxifenil)-2,3,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Acoplar éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (0,135 g, 0,452 mmol) y ácido 4-isopropoxifenilborónico (0,134 g, 0,743 mmol), en presencia de trifenilfosfina (0,0482 g, 0,184 mmol), acetato de paladio (0,0118 g, 0,0526 mmol), carbonato sódico acuoso 2 N (0,3 ml) en una mezcla de n-propanol (4 ml) y agua (0,3 ml). Someter a reflujo durante 17,5 h, enfriar a temperatura ambiente y extraer con DCM. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 1:1 de acetato de etilo:hexanos, para dar éster terc-butílico del ácido 3'-(4-isopropoxifenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (0,144 g, 80 %).

Desproteger usando el procedimiento de la Preparación 16 para obtener la preparación del título (0,158 g, 100 %). EM (EN): $m/z = 299 [M+H]^+$.

Preparación 18: 3'-(4-Trifluorometoxifenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Disolver éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (0,400 g, 1,34 mmol) en tolueno (2,68 ml). Añadir ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (0,303 g, 1,47 mmol), seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,077 g, 0,067 mmol). Añadir etanol (2,68 ml), seguido de una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (2,68 ml). Someter la reacción a reflujo durante 18 h. Enfriar la reacción a temperatura ambiente y concentrar. Añadir acetato de etilo y lavar con agua. Extraer la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Secar (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 de acetato de etilo:hexanos), para dar éster terc-butílico del ácido 3'-(4-trifluorometoxifenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (534 mg, 94 %). EM (EN): $m/z = 425 [M+H]^+$.

Desproteger usando el procedimiento de la Preparación 16 para proporcionar la preparación del título (rendimiento del 100 %). EM (EN): $m/z = 271,2 [M+H]^+$.

Preparación 19: Diclorhidrato de 3'-(2-trifluorometilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Disolver éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (1,00 g, 3,35 mmol) en N,N-dimetilacetamida (purgada con nitrógeno) (12 ml). Añadir carbonato potásico (1,11 g, 8,04 mmol) y ácido 2-trifluorometilbencenoborónico (764 mg, 4,02 mmol), purgar después con nitrógeno durante 15 min. Añadir agua desoxigenada (6 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,039 g, 0,034 mmol) y purgar con nitrógeno durante 15 min. Calentar a 115 °C durante 21 h en una atmósfera de nitrógeno. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (20 ml) y extraer con DCM (4 x 20 ml). Concentrar los extractos de DCM y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10:90 a 20:80 de acetato de etilo:isohexano), para dar éster terc-butílico del ácido 3'-(2-trifluorometilfenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (408 mg, 29 %). EM (EN): $m/z = 409 [M+H]^+$.

Suspender éster terc-butílico del ácido 3'-(2-trifluorometilfenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (408 mg, 1,00 mmol) en HCl en éter dietílico (1 M, 10 ml), agitar durante 2 h y después concentrar al vacío. Añadir más HCl en éter dietílico (1 M, 20 ml), agitar durante una noche a temperatura ambiente y concentrar. Añadir HCl en dioxano (4 M, 10 ml) y agitar durante 2 h, concentrar después para dar la preparación del título en forma de un sólido de color amarillo (471 mg, 123 %). EM (EN): $m/z = 309 [M+H]^+$.

Preparación 20: Diclorhidrato de 3'-(2,6-dimetilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Disolver éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (1,00 g, 3,35 mmol) en N,N-dimetilacetamida (purgada con nitrógeno) (12 ml). Añadir carbonato potásico (1,11 g, 8,04 mmol), después ácido 2,6-dimetilbencenoborónico (602 mg, 4,02 mmol) y purgar con nitrógeno durante 10 min. Añadir agua desoxigenada (6 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,039 g, 0,034 mmol) y purgar con nitrógeno durante 10 min. Calentar a 115 °C durante 20 h en una atmósfera de nitrógeno. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (20 ml), extraer con DCM (3 x 20 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit® y concentrar. Disolver en metanol, retirar el sólido por filtración y purificar el filtrado por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol y eluyendo después con amoniaco 2 M en metanol. Concentrar, agitar después en HCl en dioxano (4 M, 50 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. Reducir el disolvente, añadir carbonato potásico (2 g), filtrar y concentrar el filtrado. Purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol y eluyendo después con amoniaco 4 M en metanol, y concentrar. Añadir HCl en éter dietílico (1 M, 20 ml) y concentrar, secar después al vacío a 40 °C para dar la preparación del título en forma de cristales de color amarillo (650 mg, 57 %). EM (EN): $m/z = 269 [M+H]^+$.

Preparación 21: 3'-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Combinar 1-bromo-2-fluoro-3-trifluorometilbenceno (0,424 g, 1,77 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[1,3,2]dioxaborinano (0,458 g, 2,03 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (0,0632 g, 0,0774 mmol) y acetato potásico (0,499 g, 5,08 mmol) en DMF (10 ml), y purgar con nitrógeno durante 0,5 h. Calentar durante 2 h a 80 °C y enfriar a temperatura ambiente. Añadir éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (0,406 g, 1,36 mmol), carbonato sódico (4,0 ml de una solución 2 M en agua) y bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (0,052 g, 0,0638 mmol). Calentar la reacción a 80 °C durante 20 h. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 40:60 acetato de etilo: hexanos para dar el éster terc-butílico del ácido 3'-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (0,102 g, 18 %).

Añadir HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 3'-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (0,101 g, 0,237 mmol) en DCM (10 ml) y agitar durante 19 h. Concentrar, disolver el residuo en metanol (20 ml) y purificar por cromatografía SCX (prelavar columna con metanol), cargar material, eluir con amoníaco 2 M en metanol y concentrar para dar la preparación del título en forma de un sólido de color amarillo (0,0985 g). EM (EN): $m/z = 327 [M+H]^+$.

Preparación 22: 3'-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Usar el procedimiento de Preparación 21, usando 1-bromo-4-fluoro-3-trifluorometilbenceno para obtener la preparación del título (Rendimiento total 71 %). EM (EN): $m/z = 327 [M+H]^+$.

Preparación 23: 1-[2-(4-Fluorofenil)-piridin-3-il]-piperazina

Disolver 2-cloro-3-yodopiridina (4,00 g, 16,74 mmol) en tolueno anhidro (25 ml). Añadir éster t-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (2,96 g, 15,90 mmol), seguido de acetato de paladio (0,113 g, 0,50 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,313 g, 0,502 mmol), trietilamina (0,034 g, 0,047 ml, 0,335 mmol) y carbonato de cesio (27,3 g, 83,7 mmol). Calentar a reflujo durante 18 h. Concentrar y repartir el residuo entre DCM y una solución saturada de bicarbonato sódico. Extraer la fase acuosa dos veces con DCM y una vez con acetato de etilo. Secar los extractos orgánicos combinados (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 20:80 de acetato de etilo:hexanos), para dar éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloropiridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (54 %). EM (EN): $m/z = 298 [M+H]^+$.

Disolver éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloropiridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (2,7 g, 9,1 mmol) en tolueno (30 ml). Añadir ácido 4-fluorofenilborónico (1,92 g, 13,70 mmol) seguido de bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (0,42 g, 0,46 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-f-butilfosfino)ferroceno (CTC-Q-PHOS) (0,65 g, 0,91 mmol) y fosfato potásico (5,8 g, 27,3 mmol). Calentar la mezcla de reacción a 100 °C durante 23 h. Enfriar a temperatura ambiente, concentrar, y repartir el residuo entre acetato de etilo e hidróxido sódico 1 N (pH = 11). Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 20:80 de acetato de etilo:hexanos), para dar éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-fluorofenil)-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico (28 %). EM (EN): $m/z = 358 [M+H]^+$.

Disolver éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-fluorofenil)-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico (0,9 g, 2,52 mmol) en DCM (25 ml). Añadir ácido trifluoroacético (8,6 g, 5,8 ml, 75,6 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Purificar por una columna de intercambio iónico SCX para dar la preparación del título. EM (EN): $m/z = 258 [M+H]^+$.

Preparación 24: 1-[2-(2-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-piperazina

Disolver 2-cloro-3-yodopiridina (2,0 g, 8,37 mmol) en tolueno (7 ml). Añadir éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (1,2 g, 6,4 mmol), seguido de la adición de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,12 g, 0,13 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,23 g, 0,39 mmol) y t-butoxido sódico (0,93 g, 9,7 mmol). Calentar a 100 °C durante 3,5 h. Concentrar y repartir el residuo entre EtOAc y agua. Extraer la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Lavar las fases orgánicas combinadas con salmuera. Secar los extractos orgánicos (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 acetato de etilo:hexanos), para dar éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (95 %). EM (EN): $m/z = 298 [M+H]^+$.

Disolver éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloropiridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (0,9 g, 3,0 mmol) en una mezcla de 5 ml 1,2 dimetoxietano y 4 ml de agua. Añadir ácido 2-fluorofenilborónico (0,51 g, 3,64 mmol) seguido de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,35 g, 0,30 mmol) y carbonato potásico (1,13 g, 8,2 mmol). Calentar la mezcla de reacción a 100 °C durante 22 h. Enfriar a temperatura ambiente, concentrar y repartir el residuo entre acetato de etilo y agua. Extraer la fase de agua con acetato de etilo. Lavar las fases combinadas con salmuera. Secar los extractos orgánicos (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10:90 a 30:70 acetato de etilo:hexanos), para dar éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico (91 %). EM (EN): $m/z = 358 [M+H]^+$.

Desproteger usando el procedimiento usado en Preparación 21 para obtener la preparación del título (rendimiento del 100 %). EM (EN): $m/z = 258 [M+H]^+$.

Preparación 25: 1-[3-(4-Fluorofenil)-piridin-2-il]-piperazina

- Disolver 2-bromopiridina (5 ml, 51,3 mmol) en tetrahidrofurano (125 ml). Enfriar a -78 °C y añadir diisopropilamida de litio (28,2 ml, 56,4 mmol, solución 2 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno). Agitar durante 45 min a -78 °C, añadir cloruro de cinc (102,5 ml, 51,3 mmol, solución 0,5 M en tetrahidrofurano) y calentar a 25 °C durante una h. Añadir 1-fluoro-4-yodobenceno (5,91 ml, 51,3 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,96 g, 2,56 mmol) y someter a reflujo la mezcla durante 18 h. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente, diluir con bicarbonato sódico acuoso saturado y extraer 3 veces con DCM. Combinar los extractos orgánicos, secar (sulfato sódico), filtrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 20:80 acetato de etilo:hexanos) para dar 2-bromo-3-(4-fluorofenil)-piridina (4,27 g, rendimiento del 33 %).
- Disolver 2-bromo-3-(4-fluorofenil)-piridina (4,4 g, 17,5 mmol) en tolueno (185 ml) y añadir piperazina (4,5 g, 52,4 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,8 g, 0,873 mmol), t-butoxido sódico (2,35 g, 24,4 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico (1,63 g, 2,62 mmol). Someter a reflujo la mezcla durante 18 h, después enfriar a temperatura ambiente y filtrar a través de Celite®. Diluir la mezcla con acetato de etilo y lavar con bicarbonato sódico acuoso saturado, cloruro sódico acuoso saturado, secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 15:85 de amoníaco 2 M en de metanol:DCM) para dar la preparación del título en forma de un sólido de color amarillo (3,9 g, 87 %). EM (APCI): $m/z = 258 [M+H]^+$.

Preparación 26: 1-(3-Fenil-piridin-2-il)-piperazina

- Añadir 3-bromo-2-cloro-piridina (10,08 g, 52,4 mmol) a piperazina (45 g) y diclorhidrato de piperazina (83,4 g). Calentar la mezcla a 190 °C con agitación durante una h. Dejar que la mezcla se enfríe a aproximadamente 80 °C, verter después el material en agua y extraer 5 veces con DCM. Secar la solución (sulfato sódico), filtrar y concentrar. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 15:85 de metanol (con amoníaco 2 M):DCM para dar 1-(3-bromo-piridin-2-il)-piperazina en forma de un sólido de color blanco (8,98 g, 71 %).

- Disolver 1-(3-bromo-piridin-2-il)-piperazina (0,579 g, 2,39 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (8 ml). Añadir carbonato sódico (2 M en agua, 2,6 ml) y después ácido fenilborónico (0,321 g, 2,63 mmol). Añadir tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,138 g, 0,120 mmol) y someter a reflujo durante 18 h. Enfriar a temperatura ambiente, diluir después con bicarbonato sódico acuoso saturado y extraer 3 veces con acetato de etilo. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 15:85 de metanol (con amoníaco 2 M):DCM), para dar la preparación del título en forma de un aceite de color amarillo (0,404 g, 71 %). EM (EN): $m/z = 240 [M+H]^+$.

- Como alternativa, puede prepararse 1-(3-fenil-piridin-2-il)-piperazina como se indica a continuación: *1-óxido de 3-fenil-piridina*: Disolver 3-fenilpiridina (5,0 g, 32,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml). Añadir peróxido de hidrógeno al 30 % (3,25 ml, 28,6 mmol, 30 % en agua). Calentar la reacción a 80 °C durante 2,25 horas. Añadir peróxido de hidrógeno al 30 % (4,0 ml, 35,2 mmol, 30 % en agua). Calentar la reacción a 80 °C durante 1,75 horas. Añadir peróxido de hidrógeno al 30 % (1,0 ml, 8,8 mmol, 30 % en agua). Calentar la reacción a 80 °C durante 1,5 horas. Enfriar la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Concentrar la mezcla de reacción a presión reducida pero no a sequedad. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice. Eluir con acetato de etilo - hexanos para retirar impurezas y después eluir con metanol - diclorometano para dar 4,4 g (80 %) de 1-óxido de 3-fenil-piridina en forma de un sólido de color blanco. EM (m/z): 172 ($M+1$).

- 2-cloro-3-fenil-piridina*: Disolver 1-óxido de 3-fenil-piridina (1,0 g, 5,84 mmol) en oxiclورو de fósforo (14 ml, 153 mmol). Calentar la reacción a 105 °C durante 6 horas, enfriar a temperatura ambiente y verter lentamente la mezcla de reacción sobre hielo con agitación para inactivar el exceso de oxiclورو de fósforo. Basificar con hidróxido de amonio concentrado y extraer con diclorometano. Lavar el extracto orgánico con salmuera, secar sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar a presión reducida. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - hexanos) para dar 315 mg (28 %) de 2-cloro-3-fenil-piridina en forma de un líquido de color amarillo. EM (m/z): 190 ($M+1$, 100), 192 ($M+1$, 60). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (dd, 1H, $J = 4,6$, 2,0 Hz), 7,87 (dd, 1H, $J = 7,5$, 1,8 Hz), 7,54-7,41 (m, 6H).

- 1-(3-fenil-piridin-2-il)-piperazina*: Calentar una mezcla de 2-cloro-3-fenil-piridina (1,12 g, 5,9 mmol) y piperazina (5,08 g, 59,0 mmol) en un tubo cerrado herméticamente a 165 °C durante 23 horas. Enfriar a temperatura ambiente. Disolver la mezcla de reacción en agua y acetato de etilo. Extraer la fase acuosa con acetato de etilo (3 x). Lavar los extractos orgánicos con agua (2 x) y salmuera. Extraer de nuevo los lavados de agua con acetato de etilo. Combinar todos los extractos de acetato de etilo, secar sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar a presión reducida. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: amoníaco 2 N en metanol - diclorometano) para dar 1,36 g (96 %) de la preparación del título en forma de un aceite de color amarillo. HRMS-FAB (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{15}H_{18}N_3$, 240,1500; encontrado, 240,1492.

- Las Preparaciones 27-31 se preparan esencialmente como se ha descrito para la Preparación 26 usando el ácido borónico adecuado y 1-(3-bromo-piridin-2-il)-piperazina.

Prep.	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
27	1-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	84	308
28	1-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	60	308
29	1-[3-(2,5-Difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	77	276
30	1-[3-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	86	288
31	1-[3-(2-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	92	258

Preparación 32: 3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo

- 5 Agitar juntos 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (5,20 mmol, 1,02 g), bis(pinacolato)diboro (5,62 mmol, 1,43 g), acetato potásico (15,6 mmol, 1,53 g) y acetato de paladio (0,16 mmol, 40 mg) en N,N-dimetilformamida seca (20 ml). Purgar la reacción durante 30 min y después calentar a 85 °C durante una noche. Repartir entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), lavar la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml). Combinar los lavados de acetato de etilo y secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar al vacío. Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 de acetato de etilo:iso-hexano) para dar la preparación del título en forma de un polvo de color blanco (560 mg, rendimiento del 44 %). EM (EN): m/z = 244 [M+H]⁺.

Preparación 33: 1-Bromo-2-etanosulfonil-etano

- 10 Disolver 2-etanosulfonil-etanol (1,06 g, 7,67 mmol) en DCM (18 ml) y añadir tribromuro de fósforo (0,8 ml, 8,44 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y después retirar la solución por decantación del aceite sedimentado. Lavar la solución con bicarbonato sódico acuoso saturado, después secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar para dar la preparación del título en forma de un aceite de color amarillo (0,582 g, 38 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,67(t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,06 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

15 **Preparación 34:** 4-(3-Bromo-propil)-1-metil-1H-pirazol

Disolver 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-propan-1-ol (0,250 g, 1,783 mmol) en cloroformo seco (15 ml). Añadir resina PS-trifenilfosfina (1,824 g, 3,923 mmol) y tetrabromuro de carbono (0,650 g, 1,961 mmol). Agitar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Filtrar la reacción sobre papel con DCM. Concentrar el filtrado al vacío para obtener la preparación del título (0,362 g, rendimiento del 100 %). CG-EM (m/z): 202/204 (M⁺), 95.

20 **Preparación 35:** 1-Metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 25 Disolver éster etílico del ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (2,0 g, 9,61 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y enfriar a 0 °C. Añadir hidruro sódico (0,58 g, 14,42 mmol, dispersión al 60 % en aceite) y agitar a 0 °C durante 20 min. Añadir yodometano (0,90 ml, 14,42 mmol) y dejar calentar a temperatura ambiente durante 18 h. Repartir entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Separar la fase orgánica y lavar con agua (5 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml). Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 90:10 de hexanos:acetato de etilo), para dar éster etílico del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,74 g, 81,7 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (s, 1H), 4,27 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,33 (t, 3H).

- 30 Disolver éster etílico del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,74 g, 7,83 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y enfriar a 0 °C. Añadir gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (47,0 ml, 47,0 mmol, 1 M en tolueno) durante 15 min. Dejar que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente durante 16 h. Repartir entre acetato de etilo (100 ml) y una solución saturada de tartrato sódico potásico (50 ml), y agitar a temperatura ambiente durante 16 h más. Separar la fase orgánica; secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar para dar (1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanol (1,42 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,80 (s a, 1H).

- 35 Disolver (1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanol (1,41 g, 7,83 mmol) en DCM (25 ml) y dimetilsulfóxido (2,22 ml, 31,3 mmol) y enfriar a -78 °C. Añadir gota a gota cloruro de oxalilo (1,91 ml, 21,9 mmol) durante 15 min y agitar a -78 °C durante 1 h más. Añadir gota a gota trietilamina (6,55 ml, 47,0 mmol) y agitar durante 1 h más. Inactivar con agua (20 ml), diluir con DCM (50 ml) y calentar a temperatura ambiente durante 1 h. Separar la fase orgánica; secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 80:20 de hexanos:acetato de etilo), para dar la preparación del título (0,98 g, 71 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,94 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).

Preparación 36: 1,5-Dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 45 Disolver 5-metil-3-(trifluorometil)pirazol (1,00 g, 6,66 mmol) en ácido acético acuoso al 60 % (13 ml). Añadir acetato sódico (0,819 g, 9,99 mmol) y enfriar a 0 °C. Añadir gota a gota bromo (1,17 g, 7,33 mmol) durante 10 min. Agitar a 0 °C

durante 3 h, después a temperatura ambiente durante 18 h. Añadir acetato de etilo y una solución acuosa saturada de sulfito sódico. Separar los extractos orgánicos y lavar una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico seguido de cloruro sódico acuoso saturado. Secar (sulfato de magnesio), filtrar y concentrar para dar 4-bromo-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (1,50 g, 100 %). CG-EM: $m/z = 229$ [M^+].

- 5 Disolver 4-bromo-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (1,53 g, 6,66 mmol) en acetona (20 ml). Añadir carbonato potásico (1,84 g, 13,3 mmol) seguido de yodometano (2,84 g, 19,9 mmol). Agitar a 70 °C durante 18 h. Enfriar a temperatura ambiente y concentrar. Añadir agua y acetato de etilo, y separar los extractos orgánicos. Extraer la fase de agua 2 veces con acetato de etilo. Secar las fases combinadas de acetato de etilo (sulfato de magnesio), filtrar y concentrar para dar 4-bromo-1,5-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol (1,08 g, 67 %). CG-EM: $m/z = 243$ [M^+].
- 10 Disolver 4-bromo-1,5-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol (0,30 g, 1,23 mmol) en tetrahidrofurano (14,7 ml). Enfriar a -78 °C y añadir gota a gota t-butilitio 1,7 M en pentano (2,9 ml). Agitar durante 3 min a -78 °C y después añadir dimetilformamida (669 μ l, 8,64 mmol). Agitar durante treinta min a -78 °C, después calentar a 0 °C durante 2 h. Añadir ácido clorhídrico 2 N (12,3 ml) y agitar a temperatura ambiente durante una h. Separar las fases y extraer la fase acuosa 2 veces con DCM. Secar las fases orgánicas combinadas (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0:100 a 15:85 de acetato de etilo:hexanos), para dar la preparación del título (79 mg, 33 %). CG-EM: $m/z = 192$ [M^+].
- 15

Preparación 37: (1,3,5-Trimetil-1H-pirazol-4-il)-acetaldehído

- Añadir pentano-2,4-diona (2,0 g, 20,6 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a una suspensión enfriada (0 °C) de hidruro sódico al 60 % (0,99 g, 24,7 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). Agitar durante 1 h. Después, añadir gota a gota éster etílico del ácido bromoacético (2,73 ml, 24,7 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Agitar a 0 °C a temperatura ambiente durante 16 h. Repartir entre éter dietílico (100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). Separar la fase orgánica, secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de hexanos:acetato de etilo), para dar éster etílico del ácido 3-acetil-4-oxo-pentanoico (3,34 g, 94 %). RMN 1H ($CDCl_3$) δ 5,15 (c, 2H), 5,1 (t, 1H), 2,84 (d, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,22 (t, 3H).
- 20
- Disolver éster etílico del ácido 3-acetil-4-oxopentanoico (3,35 g, 19,5 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) y añadir gota a gota metilhidrazina (1,13 ml, 21,4 mmol). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Concentrar y repartir el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Separar la fase orgánica, secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 7:3 de hexanos:acetato de etilo) para dar éster etílico del ácido (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-acético (2,8 g, 73 %) en forma de un aceite. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 4,08 (c, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,21 (t, 3H).
- 25
- Disolver éster etílico del ácido (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-acético (2,8 g, 14,3 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) y enfriar a -78 °C. Añadir gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (42,8 ml, 42,8 mmol, 1 M en tolueno) durante 30 min. Agitar durante 2 h más a -78 °C. Repartir entre una solución saturada de tartrato sódico potásico (150 ml) y acetato de etilo (500 ml) y agitar durante 16 h a temperatura ambiente. Separar la fase orgánica, secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1:1 de hexanos:acetato de etilo), para dar la preparación del título (0,26 g, 12 %). RMN 1H ($CDCl_3$) δ 9,54 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,38 (d, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).
- 30
- 35

Preparación 38: (1,3,5-Trietil-1H-pirazol-4-il)-acetaldehído

- Combinar éster etílico del ácido 4-oxo-3-propionilhexanoico (2,49 g, 11,6 mmol) e hidrato de hidrazina (0,70 g, 13,9 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 88 h. Concentrar hasta un aceite. Repartir este residuo entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Separar la fase orgánica; secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar para proporcionar éster etílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético (2,4 g, 98 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (s a, 1H), 4,08 (c, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,61 (c, 4H), 1,21 (m, 9H).
- 40
- Suspender hidruro sódico (0,23 g, 5,71 mol, dispersión al 60 % en aceite) en tetrahidrofurano (10 ml) y enfriar a 0 °C. Añadir gota a gota una solución de éster etílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético (1,0 g, 4,76 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, añadir yodoetano (0,46 ml, 5,71 mmol). Dejar que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente mientras se agita durante 18 h. Repartir entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). Separar la fase orgánica, secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar para dar éster etílico del ácido (1,3,5-trietil-1H-pirazol-4-il)-acético en forma de un aceite (0,92 g, 81 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,09 (c, 2H), 4,01 (c, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,38 (t, 3H), 1,20 (m, 9H).
- 45
- 50
- Enfriar una solución de éster etílico del ácido (1,3,5-trietil-1H-pirazol-4-il)-acético (0,92 g, 3,86 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78 °C y añadir gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (16,2 ml, 16,2 mmol, 1 M en tolueno). Agitar la mezcla resultante durante 5 h a -78 °C. Inactivar la mezcla de reacción con una solución saturada de tartrato sódico potásico (30 ml) y acetato de etilo (100 ml), y agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Separar la fase orgánica; secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar para dar la preparación del título en forma de un aceite (0,65 g, 87 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,57 (t, 1H), 4,01 (c, 2H), 3,38 (d, 2H), 2,57 (c, 4H), 1,39 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,15 (t, 3H).
- 55

Preparación 39: 3-(1,3,5-Trimetil-1H-pirazol-4-il)-propionaldehído

Disolver 4-acetil-5-oxohexanoato de etilo (2,00 g, 9,99 mmol) en ácido acético (21 ml). Añadir metil hidrazina (589 µl, 10,99 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Concentrar y disolver el residuo en acetato de etilo. Lavar la fase de acetato de etilo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Extraer la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, secar (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 al 100 % de acetato de etilo:hexanos) para dar éster etílico del ácido 3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-propiónico (1,95 g, 93 %). EM (EN): m/z = 211 [M+H]⁺.

Disolver éster etílico del ácido 3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-propiónico (1,94 g, 9,23 mmol) en tetrahidrofurano (78 ml). Enfriar a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona y tratar gota a gota con hidruro de diisobutilaluminio 1 M en tolueno (10,15 ml). Agitar la mezcla de reacción a -78 °C durante una h y añadir hidruro de diisobutilaluminio 1 M en tolueno (10,15 ml). Agitar la mezcla de reacción a -78 °C durante una h y añadir hidruro de diisobutilaluminio 1 M en tolueno (10,15 ml). Agitar la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 h e inactivar con una solución acuosa saturada de tartrato sódico potásico tetrahidrato. Añadir acetato de etilo (150 ml) y agitar durante 3 h a temperatura ambiente. Separar la fase orgánica, extraer 3 veces la fase acuosa con acetato de etilo, secar (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1:1 a 100 % de acetato de etilo:hexanos), para dar la preparación del título (760 mg, 51 %). CG-EM m/z = 166 [M]⁺.

Preparación 40: 1-Bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Disolver 2,4-pentanodiona (5,09 g, 50,8 mmol) y diclorhidrato de bencilhidrazina (10,91 g, 55,9 mmol) en ácido acético (40 ml). Añadir lentamente trietilamina (15,6 ml, 0,112 mol) y agitar la mezcla durante 18 h. Concentrar la solución, después diluir el residuo con bicarbonato sódico acuoso saturado y extraer 3 veces con acetato de etilo. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 40:60 de hexanos:acetato de etilo), para dar 1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol en forma de un aceite de color amarillo (8,703 g, 92 %).

Disolver 1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol (3,088 g, 16,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (12,8 ml) y calentar la mezcla a 95 °C, después añadir gota a gota oxocloruro de fósforo (13,4 ml). Agitar la mezcla durante 3 h a 95 °C, después enfriar y añadir muy lentamente hielo-agua. Ajustar la mezcla a aproximadamente pH = 4 usando hidróxido sódico 5 N, extraer la mezcla de color negro con éter dietílico 3 veces, secar (sulfato sódico) y filtrar para dar la preparación del título en forma de un sólido de color amarillo (2,65 g, 75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,282 (s, 3H); 2,433 (s, 3H); 5,233 (s, 2H); 7,13 (m, 2H); 7,21-7,34 (m, 3H); 9,800 (s, 1H).

Preparación 41: 1-Bencil-3,5-dietil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usar los procedimientos de la Preparación 40, usando 3,5-heptanodiona, para obtener la preparación del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,952 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,128 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,734 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,873 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 5,298 (s, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,21-7,33 (m, 3H), 9,844 (s, 1H).

Preparación 42: 3-Etil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Añadir ácido acético (1,00 ml, 17,45 mmol) y fenil hidrazina (1,98 ml, 20,00 mmol) a una solución de 2-butanona (2,15 ml, 24,00 mmol) en etanol (90 ml) a temperatura ambiente. Agitar la reacción durante 1 h, después retirar los disolventes al vacío para dar N-[1-metil-prop-(E)-ilideno]-N'-fenil-hidrazina en forma de un aceite de color naranja en bruto (3,21 g, 99 %). EM (EN): m/z = 163 [M+H]⁺.

A una solución enfriada con hielo de N,N-dimetilformamida (4,59 ml, 59,36 mmol) y cloruro de fosforilo (5,52 ml, 59,36 mmol) añadir gota a gota una solución de N-[1-metil-prop-(E)-ilideno]-N'-fenil-hidrazina (3,21 g, 19,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Calentar a temperatura ambiente, después calentar a 75 °C durante 5 h. Enfriar a temperatura ambiente y verter en una solución enfriada con hielo de carbonato potásico saturado. Extraer con DCM (3 x 20 ml), pasar a través de un IST Phase Separator Frit® y concentrar. Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 de acetato de etilo:isohexano), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (600 mg, 15 %). EM (EN): m/z = 201 [M+H]⁺.

Preparación 43: 1-(4-Metoxibencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Disolver 3,5-dimetilpirazol (0,331 g, 3,44 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml) y añadir hidruro sódico (0,165 g, 4,13 mmol). Después de 10 min, enfriar a 0 °C y añadir gota a gota cloruro de 4-metoxibencilo (0,654 ml, 4,82 mmol). Agitar la mezcla a 25 °C durante 18 h, diluir después con cloruro de amonio saturado. Extraer 3 veces con acetato de etilo, secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 40:60 de hexanos:acetato de etilo), para dar 1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol en forma de un aceite incoloro (0,682 g, 92 %). EM (APCI): m/z = 217 [M+H].

Usar el procedimiento de la Preparación 39, usando 1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol para obtener la preparación del título (rendimiento del 46 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 9,79 (s, 1H).

Preparación 44: 3,5-Dimetil-1-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usar el procedimiento de la Preparación 43, usando piridin-4-ilhidrazina para obtener la preparación del título (rendimiento del 62 % durante 4-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-piridina, EM (EN): $m/z = 174$ [M+H]⁺; después rendimiento del 60 % para 3,5-dimetil-1-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carbaldehído. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 7,61 (m, 2H), 8,69 (m, 2H), 9,95 (s, 1H).

Preparación 45: 3,5-Dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carbaldehído

Disolver éster etílico del ácido 2-acetil-3-oxobutírico (20,74 g, 0,120 mol) y 2-piridilhidrazina (14,5 ml, 0,133 mol) en ácido acético (160 ml) y agitar la mezcla durante 18 h. Concentrar, diluir con DCM, lavar con bicarbonato sódico saturado, secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar para dar éster etílico del ácido 3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un aceite (28,6 g, 97 %). EM (APCI): $m/z = 246$ [M+H]⁺.

Suspender hidruro de litio y aluminio (0,359 g, 9,46 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a -10 °C y añadir gota a gota éster etílico del ácido 3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (1,160 g, 4,73 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Dejar que la mezcla se caliente a 25 °C y agitar durante 4 h. Enfriar la mezcla a 0 °C, después inactivar cuidadosamente con una solución saturada de sulfato sódico (1 ml). Dejar la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 2 h, después retirar por filtración el precipitado, secar la solución y concentrar para dar (3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-metanol en forma de un sólido de color amarillo (0,821 g, 86 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 8,408 (m, 1H); 7,889 (m, 1H); 7,738 (m, 1H); 7,256 (m, 1H); 4,269 (s, 2H); 2,459 (s, 3H); 2,181 (s, 3H)

Disolver dimetilsulfóxido (0,324 ml, 4,56 mmol) en DCM (10 ml) y enfriar la solución a -78 °C. Añadir gota a gota cloruro de oxalilo (0,239 ml, 2,74 mmol) a la mezcla y agitar a -78 °C durante 20 min. Añadir (3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-metanol (0,369 g, 1,82 mmol) en DCM (10 ml) y agitar la mezcla a -78 °C durante una h. Añadir trietilamina (1,27 ml, 9,12 mmol) a la mezcla y calentar a temperatura ambiente, después agitar durante 18 h. Añadir bicarbonato sódico acuoso saturado y extraer la fase acuosa 3 veces con DCM, secar la solución orgánica, después filtrar y concentrar. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 20:80 de hexanos:acetato de etilo para dar la preparación del título en forma de un sólido de color amarillo (0,358 g, 97 %). EM (APCI): $m/z = 202$ [M+H]⁺.

Preparación 46: (3-Isobutil-5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-acetaldehído

Añadir gota a gota una solución de 6-metilheptano-2,4-diona (5,0 g, 35,16 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a una suspensión enfriada de (0 °C) de hidruro sódico (1,69 g, 42,2 mmol, dispersión al 60 % en aceite) en tetrahidrofurano (50 ml). Después de 1 h, añadir gota a gota éster etílico del ácido bromoacético (4,28 ml, 38,68 mmol) y agitar de 0 °C a temperatura ambiente durante 88 h. Repartir la mezcla de reacción entre acetato de etilo (200 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Separar la fase orgánica, secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice (95:5 de hexanos:acetato de etilo) para dar éster etílico del ácido 3-acetil-6-metil-4-oxoheptanoico (5,81 g, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,10 (m, 4H), 2,81 (d, 2H), 2,41 (t, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,23 (m, 4H), 0,92 (m, 6H).

Combinar éster etílico del ácido 3-acetil-6-metil-4-oxoheptanoico (3,0 g, 13,1 mmol) y piridin-2-il-hidrazina (1,72 g, 15,72 mmol) en ácido acético glacial (25 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 68 h. Concentrar hasta un aceite y repartir el residuo entre acetato de etilo (150 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Separar la fase orgánica, secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 90:10 de hexanos:acetato de etilo, para dar éster etílico del ácido (3-isobutil-5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-acético (3,35 g, 85 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 4,12 (c, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,22 (t, 3H), 0,80 (d, 6H).

Disolver éster etílico del ácido (3-isobutil-5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-acético (3,35 g, 11,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y enfriar a -78 °C. Añadir gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (33,3 ml, 33,3 mmol, 1 M en tolueno). Continuar agitando a -78 °C durante 6 h. Inactivar con una solución saturada de tartrato sódico potásico (50 ml) y calentar a temperatura ambiente durante 16 h. Extraer con acetato de etilo (2 x 100 ml). Combinar las fases orgánicas, secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 90:10 de hexanos:acetato de etilo, para dar la preparación del título (1,60 g, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,62 (t, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 3,45 (d, 2H), 2,96 (d, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 0,81 (d, 6H).

Preparación 47: 3,5-Dimetil-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carbaldehído

Disolver 2-cloropirimidina (10,04 g, 87,7 mmol) en piridina (200 ml) y añadir hidrazina (35,8 ml, 1,14 mol) a la mezcla, seguido de piridina (100 ml). Agitar la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente y después concentrar. Suspender el residuo en agua y filtrar. Lavar la torta con metanol frío. Recoger el polvo y secar al vacío para dar pirimidin-2-ilhidrazina en forma de un polvo de color blanco (8,05 g, 83 %).

Disolver 2,4-pentanodiona (0,81 ml, 7,85 mmol) y pirimidin-2-il-hidrazina (1,037 g, 9,42 mmol) en ácido acético (10 ml). Agitar la mezcla durante 69 h a temperatura ambiente y después concentrar. Diluir el residuo con bicarbonato sódico acuoso saturado, extraer 3 veces con DCM, secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar para dar

2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-pirimidina en forma de un sólido de color blanco (1,333 g, 97 %). EM (EN): $m/z = 175 [M+H]^+$.

Usar el procedimiento de la Preparación 43, usando 2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-pirimidina para obtener la preparación del título (rendimiento del 13 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,38 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 6,10 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,92 (m, 1H), 9,98 (s, 1 H).

5 Preparación 48: 5-Metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carbaldehído

Añadir acetoacetato de etilo (15 ml, 0,118 mol) a dimetoximetil-dimetil-amina (19 ml, 0,142 mol) y someter a reflujo la mezcla durante una h. Evaporar la mezcla para dar éster etílico del ácido 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butírico (21,7 g, 99 %).

10 Disolver éster etílico del ácido 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butírico (0,662 g, 3,57 mmol) y piridin-2-il-hidrazina (0,410 g, 3,75 mmol) en etanol (15 ml) y someter a reflujo durante 2 h. Evaporar la mezcla, diluir después con bicarbonato sódico saturado y extraer 3 veces con acetato de etilo. Secar la solución (sulfato sódico), filtrar y concentrar. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 acetato de etilo:hexano para dar éster etílico del ácido 5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (0,700 g, 85 %). EM (EN): $m/z = 232 [M+H]^+$.

15 Añadir hidruro de litio y aluminio (0,225 g, 5,92 mmol) a tetrahidrofurano (15 ml) a 0 °C y después añadir gota a gota lentamente éster etílico del ácido 5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (0,685 g, 2,96 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Calentar la mezcla a temperatura ambiente y agitar durante 2 h, después enfriar la solución a 0 °C. Añadir sulfato sódico acuoso saturado (0,5 ml), calentar a temperatura ambiente y después agitar durante 2 h. Retirar los materiales sólidos por filtración, después secar la solución (sulfato sódico), filtrar y concentrar para dar
20 (5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-metanol en forma de un sólido de color blanco (0,501 g, 89 %).

Disolver dimetilsulfóxido (0,751 ml, 10,6 mmol) en DCM (20 ml) y enfriar a -78 °C. Añadir gota a gota cloruro de oxalilo (0,577 ml, 6,62 mmol) en DCM (8 ml) y agitar durante 15 min. Añadir gota a gota (5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-metanol (0,501 g, 2,65 mmol) en DCM (20 ml) y agitar durante una h a -78 °C. Añadir trietilamina (1,85 ml, 13,2 mmol) y calentar la mezcla a temperatura ambiente durante una h. Diluir la mezcla
25 con bicarbonato sódico saturado y extraer 3 veces con DCM. Secar (sulfato sódico) la solución, filtrar y concentrar para dar la preparación del título en forma de un sólido de color blanco (0,496 g, 100 %). EM (EN): $m/z = 188 [M+H]^+$.

Preparación 49: 5-Metil-1-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carbaldehído

Disolver éster etílico del ácido 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butírico (0,550 g, 2,96 mmol), clorhidrato de piridin-4-il-hidrazina (0,454 g, 3,12 mmol) y trietilamina (0,435 ml, 3,12 mmol) en etanol (12 ml) y someter a reflujo
30 durante 2 h. Evaporar la mezcla, diluir después con bicarbonato sódico saturado y extraer 3 veces con acetato de etilo. Secar (sulfato sódico) la solución, filtrar y concentrar. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 de acetato de etilo:hexano para dar éster etílico del ácido 5-metil-1-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido de color castaño (0,520 g, 76 %). EM (EN): $m/z = 232 [M+H]^+$.

Usando el procedimiento de la Preparación 48, usando éster etílico del ácido 5-metil-1-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico, preparar la preparación del título con un rendimiento esencialmente
35 cuantitativo. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,93(s, 1H), 8,73(m, 2H), 8,21(d, 1H), 7,66 (m, 2H), 2,67(s, 3H).

Preparación 50: 1-(3,5-Dimetilisoxazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Añadir N,N-dimetilformamida (3 ml) a hidruro sódico (0,092 g, 2,29 mmol) y agitar a 0 °C. Añadir 1-H-pirazol-4-carboxaldehído (0,200 g, 2,08 mmol) y agitar a 0 °C durante 20 min. Disolver
40 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol (0,318 g, 2,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) y añadir a la mezcla de reacción. Agitar la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Inactivar con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Añadir acetato de etilo y separa la fase orgánica. Extraer la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Secar las fases orgánicas combinadas (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 25:75 a 75:25 de acetato de etilo:hexanos), para dar la preparación del título (387 mg, 91 %). CG-EM:
45 $m/z = 205 [M]^+$.

Preparación 51: 1-(2-Metiltiazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Preparar la preparación del título usando el procedimiento de Preparación 50, usando 4-clorometil-2-metil-1,3-tiazol, (350 mg, 81 %). CG-EM: $m/z = 207 [M]^+$.

Preparación 52: 1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

50 Combinar 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,110 g, 1,14 mmol), 2-bromoetanol (0,172 g, 1,37 mmol) y carbonato potásico (0,236 g, 1,71 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Calentar en un microondas a 150 °C durante 20 min. Enfriar a temperatura ambiente y filtrar, lavando con acetonitrilo. Concentrar el filtrado para dar la preparación del título (0,155 g, 97 %). CG-EM: $m/z = 140 [M]^+$.

Preparación 53: 1-Ciclopropilmetil-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 5 Añadir 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,200 g, 2,08 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (0,092 g, 2,29 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C. Agitar durante 20 min a 0 °C. Añadir gota a gota una solución de 1-(bromometil)ciclopropano (0,295 g, 2,18 mmol) en DMF (4 ml) a la mezcla de reacción. Agitar la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Detener con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y añadir acetato de etilo. Separar la fase orgánica. Extraer la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, secar los extractos combinados (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 60:40 de acetato de etilo:hexanos) para dar la preparación del título (175 mg, 56 %). CG-EM: m/z = 150 [M⁺].

Preparación 54: 1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 10 Disolver 1H-pirazol-4-carboxaldehído en N,N-dimetilformamida (1,9 ml). Añadir carbonato potásico (0,539 g, 3,90 mmol) y bromuro de ciclopropilo (0,346 g, 2,86 mmol). Calentar en un tubo a presión a 130 °C durante 18 h. Enfriar a temperatura ambiente y añadir DCM y agua. Separar las fases y extraer la fase de agua 3 veces con DCM. Lavar las fases de DCM combinadas con salmuera, secar (sulfato de magnesio), filtrar y concentrar para dar la base libre de la preparación del título. CG-EM: m/z = 136 [M⁺].

15 Preparación 55: 1-(2,2,2-Trifluoro-etil)- 1H-pirazol-4-carbaldehído

- 20 Añadir gota a gota 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,400 g, 4,16 mmol) en forma de una solución en DMF (2 ml) a una suspensión de hidruro sódico (0,333 g, 8,32 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C. Agitar durante 15 min a 0 °C. Añadir 2,2,2-trifluoroetil-p-toluenosulfonato (1,27 g, 5,00 mmol) y DMF (3 ml) a la mezcla de reacción. Calentar a 60 °C durante 18 h. Inactivas con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y añadir acetato de etilo. Separar la fase orgánica. Extraer la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, lavar los extractos orgánicos combinados con salmuera, secar (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 100:0 de acetato de etilo:hexanos) para dar la preparación del título (309 mg, 42 %). CG-EM: m/z = 178 [M⁺].

Preparación 56: 1-(2-Hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-carbaldehído racémico

- 25 Combinar 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,150 g, 1,56 mmol), 1-bromo-2-propanol racémico (0,260 g, 1,87 mmol) y carbonato potásico (0,323 g, 2,34 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Calentar en un microondas a 150 °C durante 20 min. Filtrar, lavar con acetonitrilo y concentrar el filtrado. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 100:0 de acetato de etilo:hexanos) para dar la preparación del título (177 mg, 73 %). CG-EM: m/z = 154 [M⁺].

Las Preparaciones 57-60 se preparan esencialmente como se ha descrito para la Preparación 55, usando el haluro de alquilo adecuado.

Prep.	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
57	1-(3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-carbaldehído	74	208
58	1-(2-Metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carbaldehído	100	154
59	1-Metoximetil-1H-pirazol-4-carbaldehído	49	140
60	1-(3-Hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-carbaldehído	62	154

30 Preparación 61: 1-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Disolver 1H-pirazol-4-carboxaldehído (0,150 g, 1,56 mmol) en DCM (5 ml). Añadir trietilamina (240 µl, 1,72 mmol) y cloruro de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilo (0,334 g, 1,72 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Concentrar y purificar por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 a 100:0 de acetato de etilo: hexanos para dar la preparación del título (317 mg, 80 %). CG-EM: m/z = 254 [M⁺].

35 Preparación 62: 1-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 40 En un matraz secado al horno, combinar 4-bromo-1-metil-1H-imidazol (0,200 g, 1,24 mmol), yoduro de cobre (I) (0,022 g, 0,113 mmol), N,N-dimetilglicina (0,023 g, 0,226 mmol) y carbonato potásico (0,312 g, 2,26 mmol). Purgar con nitrógeno 3 veces. Añadir 1H-pirazol-4-carboxaldehído (0,109 g, 1,13 mmol) y DMSO (1,7 ml). Calentar a 110 °C durante 48 h. Enfriar a temperatura ambiente y repartir entre acetato de etilo y agua. Separar la fase orgánica y extraer la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Secar las fases orgánicas combinadas (sulfato de magnesio), filtrar y concentrar. Añadir yoduro de cobre (I) (0,022 g, 0,113 mmol), N,N-dimetilglicina (0,023 g, 0,226 mmol), carbonato potásico (0,312 g, 2,26 mmol) y DMSO (1,7 ml). Purgar con nitrógeno 3 veces. Calentar a 110 °C durante 18 h. Enfriar a temperatura ambiente y repartir entre acetato de etilo y agua. Separar la fase orgánica y extraer la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Secar las fases orgánicas combinadas (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 a 100:0 de acetato de etilo: hexanos) para dar la preparación del título (39 mg, 20 %). CG-EM: m/z = 176 [M⁺].

Preparación 63: 2-[4-(2-Bromoetil)-3,5-dietilpirazol-1-il]-piridina

Disolver heptano-3,5-diona (2,5 g, 19,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) y añadir gota a gota la solución resultante una suspensión enfriada (0 °C) de hidruro sódico (0,94 g, 23,4 mmol, dispersión al 60 % en aceite) en tetrahidrofurano (20 ml). Agitar a 0 °C durante 1 h, después añadir gota a gota éster etílico del ácido bromoacético (2,6 ml, 23,4 mmol). Agitar durante 16 h a 0 °C y calentar a temperatura ambiente. Repartir la mezcla de reacción entre éter dietílico (100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). Separar la fase orgánica y lavar con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10:1 de hexanos:acetato de etilo, para dar éster etílico del ácido 4-oxo-3-propionil-hexanoico en forma de un aceite (3,2 g, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,08 (m, 3H), 2,83 (d, 2H), 2,55 (c, 2H), 1,21 (t, 3H), 1,02 (t, 6H).

Usando el procedimiento de la Preparación 43, usando éster etílico del ácido 4-oxo-3-propionilhexanoico, preparar étilico del ácido (3,5-dietil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-acético éster (rendimiento del 95 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,12 (c, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,07 (c, 2H), 2,63 (c, 2H), 1,22 (m, 6H), 1,15 (t, 3H).

Disolver éster etílico del ácido (3,5-dietil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-acético (0,54 g, 1,88 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y enfriar a -78 °C. Añadir gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (7,52 ml, 7,52 mmol, 1 M en tolueno) y continuar agitando durante 2,5 h. Calentar a temperatura ambiente durante 1 h, después inactivar con una solución saturada de tartrato sódico potásico (50 ml). Añadir acetato de etilo (100 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Separar la fase orgánica, secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 80:20 de hexanos:acetato de etilo, para dar 2-(3,5-dietil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-etanol en forma de un sólido de color blanco (0,30 g, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,08 (c, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,58 (s a, 1H), 1,28 (t, 3H), 1,15 (t, 3H).

Combinar 2-(3,5-dietil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-etanol (0,68 g, 2,78 mmol) y trifenilfosfina (1,09 g, 4,18 mmol) en DCM (20 ml) y enfriar a 0 °C. Añadir gota a gota una solución de tetrabromuro de carbono (1,39 g, 4,18 mmol) y trietilamina (0,77 ml, 5,56 mmol) en DCM (5 ml). Calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y agitar durante 3 h. Diluir con éter dietílico (20 ml) y filtrar. Concentrar, filtrar y purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 90:10 de hexanos:acetato de etilo, para dar la preparación del título en forma de un aceite (0,8 g, 93 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,08 (c, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,64 (c, 2H), 1,28 (t, 3H), 1,15 (t, 3H).

Preparación 64: 3'-Cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

A una solución de éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (10 g, 33,4 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (160 ml) añadir una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (80 ml, 0,3 mol, 10 equiv.) y agitar en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Diluir con DCM (600 ml), después basificar con hidróxido sódico acuoso al 50 %. Añadir agua (100 ml), separar las fases y extraer la fase acuosa dos veces con DCM (200 ml). Combinar los extractos orgánicos, lavar con cloruro sódico acuoso saturado, secar (sulfato de magnesio), filtrar y concentrar para dar 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un aceite viscoso que se solidifica después de un periodo de reposo (6,39 g, 96 %). EM (EN): m/z = 199,1, 201,1 [M+H]⁺.

A una solución de 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (3 g, 15,1 mmol, 1 equiv.) y 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,0 g, 16,6 mmol, 1,1 equiv.) en DCE (75 ml), añadir triacetoxiborohidruro sódico (4,8 g, 22,6 mmol, 1,5 equiv.) y agitar a temperatura ambiente durante el fin de semana. Añadir hidróxido sódico 2 N (100 ml), separar las fases, extraer la fase acuosa dos veces con DCM (75 ml), secar (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 10:90 de de metanol:DCM). Combinar únicamente las fracciones que contiene el componente principal y concentrar para dar la preparación del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo (2,14 g, 46 %). Combinar todas las demás fracciones que contienen componente principal más impurezas, concentrar y después repetir la etapa de cromatografía para recuperar material adicional (1,6 g, 35 %, rendimiento total 81 %). EM (EN): m/z = 307,1 [M+H]⁺.

Preparación 65: 3'-Cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Disolver 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (3,43 g, 17,3 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Añadir 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,244 g, 20,38 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml), agitar durante 10 min a temperatura ambiente, añadir triacetoxiborohidruro sódico (4,32 g, 20,4 mmol) y someter la reacción a agitación con ultrasonidos durante 6 h a temperatura ambiente. Añadir hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), después hidróxido sódico 2 N (10 ml) a la mezcla y extraer con DCM (2 x 200 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 8:92 de de metanol:DCM), para dar la preparación del título en forma de un sólido cristalino (5,21 g, 92 %). EM (EN): m/z = 293,1 [M+H]⁺.

Preparación 66: 3'-Cloro-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

A éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (3,00 g, 10,0 mmol, 1 equiv.)

añadir una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (100 ml, 400 mmol, 40 equiv.) y agitar a temperatura ambiente durante 3 h. Filtrar el precipitado y lavar con éter dietílico. Secar el polvo en un horno de vacío durante una noche para dar diclorhidrato de 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un polvo amarillo pálido (2,11 g, 78 %). EM (EN): m/z = 199 [M+H]⁺.

- 5 A una suspensión de diclorhidrato de 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (2,11 g, 7,77 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml), añadir 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,61 g, 11,65 mmol, 1,5 equiv.). Agitar durante 10 min y añadir en una porción triacetoxiborohidruro sódico (4,20 g, 19,40 mmol, 2,5 equiv.). Agitar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h, después añadir más cantidad de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,50 g, 3,6 mmol, 0,47 equiv.). Agitar durante 30 min, añadir lentamente
- 10 hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y después extraer con DCM (3 x 50 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2:98 a 5:95 de metanol: DCM), para dar la preparación del título en forma de un polvo de color blanco (2,468 g, 98 %). EM (EN): m/z = 321 [M+H]⁺.

Preparación 67: 2-[4-(3'-Cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirazol-1-il]-etanol

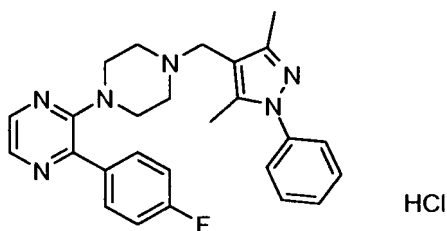
- 15 A una solución de 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,789 g, 4,01 mmol) y 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,562 g, 4,01 mmol) en DCE (35 ml), añadir triacetoxiborohidruro sódico (1,28 g, 6,02 mmol) y ácido acético (0,382 ml), y agitar a temperatura ambiente durante 20 h. Añadir bicarbonato sódico acuoso saturado, separar las fases, extraer la fase acuosa dos veces con DCM, secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 6:94 de metanol (con amoníaco 2 N):DCM para dar la preparación del
- 20 título en forma de un aceite de color amarillo (1,16 g, 90 %). EM (EN): m/z = 323 [M+H]⁺.

Preparación 68: [3'-(4-Fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-metanona

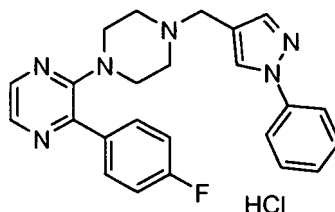
- Disolver ácido 1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,120 g, 0,780 mmol) en DCM (5 ml). Añadir HOBt (0,088 g, 0,650 mmol), seguido de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,125 g, 0,650 mmol). Añadir 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,168 g, 0,650 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante
- 25 18 h. Añadir DCM y agua, y separar las fases. Extraer la fase acuosa 3 veces con DCM, secar (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 25:75 a 100:0 de acetato de etilo/hexanos), para dar la preparación del título (211 mg, 82 %). EM (EN): m/z = 395 [M+H]⁺.

- Las Preparaciones 69-71 pueden prepararse esencialmente como se ha descrito en la Preparación 68, usando 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo o la (fenil-piridin-2-il)-piperazina adecuada, y el ácido
- 30 carboxílico adecuado.

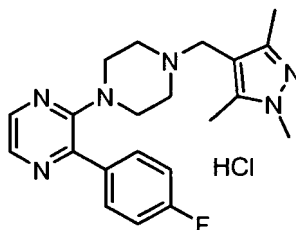
Prep.	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
69	[3'-(4-Fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-4-il)-metanona	87	409
70	{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-metanona	95	394
71	(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]piperazin-1-il}-metanona	90	444

Ejemplo 1: Clorhidrato de 4-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

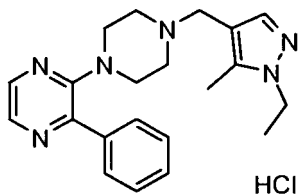
- 5 Disolver 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,200 g, 0,774 mmol) en DCE (10 ml). Añadir 3,5-dimetil-1-fenilpirazol-4-carboxaldehído (0,186 g, 0,929 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 10 min. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (0,247 g, 1,16 mmol) seguido de ácido acético (47 μ l, 0,813, mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 10:90 de metanol:DCM, seguido de cromatografía de fase inversa para dar la base libre del compuesto del título (221 mg, 65 %). Disolver la base libre (0,099 g, 0,225 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (0,012 g, 0,225 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 1 h a temperatura ambiente y concentrar para dar el compuesto del título (108 mg, 100 %). EM (EN): $m/z = 443$ $[M+H]^+$.
- 10

Ejemplo 2: Sal clorhidrato de 3'-(4-fluoro-fenil)-4-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

- 15 Formar la base libre de diclorhidrato de 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol y después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Disolver 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,200 g, 0,774 mmol) en DCE (5 ml). Añadir 1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,200 g, 1,16 mmol, 1,5 equiv.). Agitar a temperatura ambiente durante 20-30 min. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (0,33 g, 1,55 mmol, 2 equiv.), seguido de ácido acético (0,048 g, 0,81 mmol, 1,05 equiv.). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Purificar mediante un cartucho SCX, seguido de cromatografía de fase inversa para obtener la base libre del compuesto del título (0,360 g, 0,87 mmol, rendimiento del 100 %). EM (EN): $m/z = 415,3$ $[M+H]^+$. Disolver en metanol (5 ml). Añadir cloruro de amonio (0,047 g, 0,87 mmol, 1 equiv.). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y concentrar para dar el compuesto del título (0,327 g, rendimiento del 83 % para la formación de sal). EM (EN): $m/z = 415,3$ $[M+H]^+$.
- 20

Ejemplo 3: Clorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Preparar el compuesto del título usando el procedimiento del Ejemplo 1, usando 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (182 mg, 62 %). EM (EN): $m/z = 381$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 4: Clorhidrato de 4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

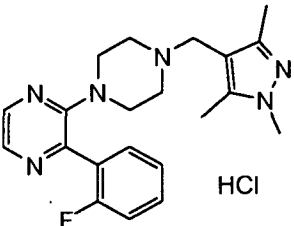
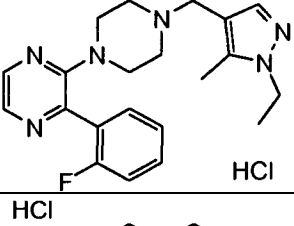
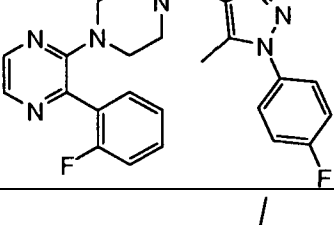
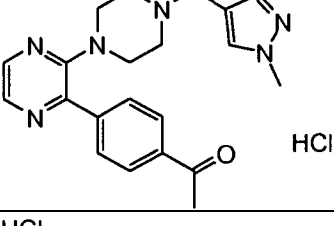
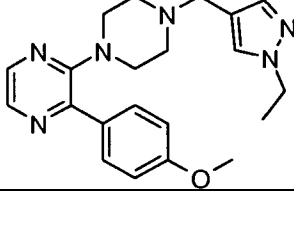
Disolver 3'-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,28 g, 1,18 mmol) en DCE (5 ml). Añadir 1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,24 g, 1,76 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 20 min. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (0,5 g, 2,36 mmol), seguido de ácido acético (0,07 ml, 1,24 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 3:97 a 7:93 de amoníaco 7 N en metanol:acetato de etilo, para dar la base libre del compuesto del título (0,22 g, 52 %). EM (EN): $m/z = 363,3 [M+H]^+$.

Disolver la base libre (0,22 g, 0,61 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y agua (2 ml). Añadir HCl acuoso 1 M (1 equiv., 0,61 mmol, 0,61 ml) y liofilizar durante 48 h para dar el compuesto del título (0,26 g, 100 %). EM (EN): $m/z = 363,3 [M+H]^+$.

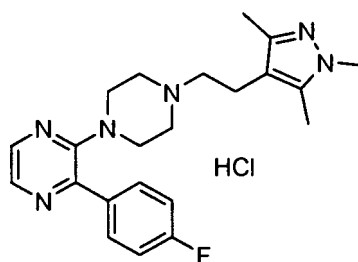
Los compuestos de los Ejemplos 5-13 pueden prepararse esencialmente como se describe en el Ejemplo 4, usando la 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina adecuada y aldehído.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) $[M+H]^+$
5	HCl	Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-m-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	64	363
6	HCl	Clorhidrato de 3'-(3-fluoro-fenil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	51	381
7	HCl	Clorhidrato de 4-[1-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3'-(4metoxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	35	459
8	HCl	Clorhidrato de 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-metoxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	24	379

(Continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
9		Clorhidrato de 3'-(2-fluoro-fenil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	57	381
10		Clorhidrato de 4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(2-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	35	381
11		Clorhidrato de 3'-(2-fluoro-fenil)-4-[1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	41	447
12		Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3-il]-fenil}-etanona	58	391
13		Clorhidrato de 4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-metoxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	60	379

Ejemplo 14: Clorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-4-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



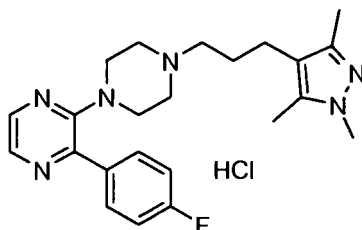
5

Combinar (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-acetaldehído (0,35 g, 2,27 mmol) y 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,71 g, 2,76 mmol) en DCM (10 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 10 min. Añadir ácido acético glacial (0,21 ml, 3,44 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,73 g, 3,44 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Concentrar, disolver en metanol (5 ml) y cargar en una columna SCX de 10 g. Lavar con metanol (2 x 50 ml). Elute con amoniaco 2 M en metanol (2 x 30 ml). Concentrar el eluyente y purificar (cromatografía sobre gel

10

de sílice, eluyendo con 45:45:10 de hexanos:DCM:etanol), para dar la base libre del compuesto del título (48 mg, 5 %). Disolver la base libre (0,041 g, 0,104 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (0,006 g, 0,104 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 18 h a temperatura ambiente y concentrar para dar el compuesto del título (50 mg, 95 %). EM (EN): $m/z = 395 [M+H]^+$.

5 **Ejemplo 15: Clorhidrato de 3'-(4-Fluorofenil)-4-[3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-propil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina**



- 10 Disolver 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,300 g, 1,16 mmol) en DCE (15 ml). Añadir 3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-propionaldehído (0,232 g, 1,39 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 10 min. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (0,369 g, 1,74 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 45:45:10 de DCM:hexanos:etanol, para dar la base libre del compuesto del título (368 mg, 78 %). Disolver la base libre (0,362 g, 0,888 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (0,047 g, 0,888 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 3 h a temperatura ambiente y concentrar para dar el compuesto del título (395 mg, 100 %). EM (EN): $m/z = 409 [M+H]^+$.
- 15 Los compuestos de base libre de los Ejemplos 16-41 pueden prepararse esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 15 usando el 3'-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo adecuado y aldehído. La sal HCl de cada uno puede prepararse por el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 o agitando la base libre con una cantidad equimolar de HCl 2 M/éter dietílico en IPA y éter dietílico, seguido de precipitación de la sal HCl.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) $[M+H]^+$
16		Clorhidrato de 3'-(4-trifluorometoxifenil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	92	447
17		Clorhidrato de 3'-(4-trifluorometilfenil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	86	431
18		Clorhidrato de 4-(5-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	89	463
19		Clorhidrato de 4-(5-metil-1-fenil-H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	89	429

(Continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
20		Clorhidrato de 4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	89	381
21		Clorhidrato de 4-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	91	401
22		Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	61	435
23		Clorhidrato de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-trifluorometilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	40	403
24		Clorhidrato de 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-trifluorometilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	41	417
25		Clorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	100	353
26		Clorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	94	429
27		Clorhidrato de 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-trifluorometoxifenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	88	433

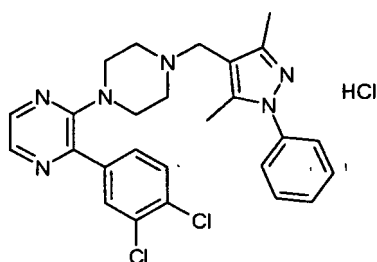
(Continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
28		Clorhidrato de 4-(1-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazina 4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6- tetrahidro-2H-[1,2]bipirazina	84	423
29		Clorhidrato de 4-[1-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetil)- 1H-pirazol-4-ilmetil]-3'-(4-fluorofenil)- 3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2]bipirazina	72	448
30		Clorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-4-[1-(2-metiltiazol- 4-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]- 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazina	40	450
31		Clorhidrato de 3'-(2-fluorofenil)-4-(1-metil-1H- pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro- 2H-[1,2]bipirazina	44	353
32		Clorhidrato de 4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(2- fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro- 2H-[1,2]bipirazina	27	367
33		Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 3'-(2-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro- 2H-[1,2]bipirazina	48	367
34		4-(1-Ciclopropilmetil-1H-pirazol-4-il metil)-3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6- tetrahidro-2H-[1,2]bipirazina	50	393
35		4-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro- 2H-[1,2]bipirazina	7	379

(Continuación)

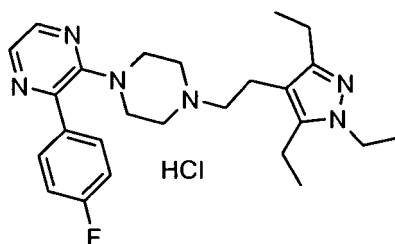
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
36		4-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(2-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	36	381
37		3'-(4-Fluoro-fenil)-4-[1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	93	447
38		3'-(4-Fluoro-fenil)-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	89	433
39		3'-(4-Fluoro-fenil)-4-[1-(2-metoxi-cetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	45	397
40		3'-(4-Fluoro-fenil)-4-[1-(1-metoximetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	44	383
41		3'-Fenil-4-(1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	78	321

Ejemplo 42: Clorhidrato de 3'-(3,4-Dicloro-fenil)-4-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo



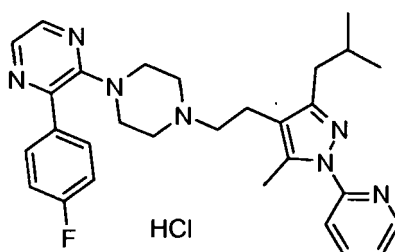
- 5 Combinar 3'-(3,4-dicloro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,0590 g, 0,191 mmol) y 3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,0592 g, 0,300 mmol) en DCE (5 ml), agitar durante 10 min y añadir triacetoxiborohidruro sódico (0,838 g, 0,400 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 44 h y purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con THF al 0-50 % en hexanos para dar la base libre del compuesto del título (0,017 g, 18 %). Convertir la base libre en la sal clorhidrato mediante la adición de 0,17 ml de una solución 0,2 M de cloruro de amonio en metanol para dar el compuesto del título (0,017 g). EM (EN⁺) m/z: 494 [M+H]⁺.

Ejemplo 43: Clorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-4-[2-(1,3,5-trietil-1H-pirazol-4-il)-etil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



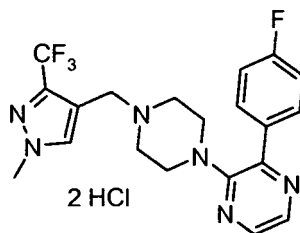
- 10 Combinar (1,3,5-trietil-1H-pirazol-4-il)-acetaldehído (0,16 g, 0,82 mmol) y 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,24 g, 0,91 mmol) en DCM (10 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 15 min. Después, añadir ácido acético glacial (0,07 ml, 1,23 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,26 g, 1,23 mmol) y agitar durante 3 h a temperatura ambiente. Purificar usando cromatografía SCX y purificar adicionalmente usando cromatografía sobre gel de sílice (amoníaco 7 M en metanol al 5 %/DCM). Disolver la base libre en metanol (5 ml) y tratar con cloruro de amonio (0,037 g). Concentrar la solución resultante para dar el compuesto del título (0,032 g, 83 %). EM: m/z = 437,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 44: Clorhidrato de 3'-(4-Fluorofenil)-4-[2-(3-isobutil-5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-etil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



- 20 Combinar (3-isobutil-5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-acetaldehído (0,21 g, 0,82 mmol), 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,21 g, 0,82 mmol) en DCM (10 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 15 min. Añadir ácido acético glacial (0,07 ml, 1,23 mmol), después triacetoxiborohidruro sódico (0,26 g, 1,23 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 20 h. Concentrar, después purificar usando cromatografía SCX y purificar adicionalmente usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con amoníaco 7 M en metanol al 5 %:DCM.
- 25 Disolver la base libre en metanol (5 ml) y tratar con cloruro de amonio (0,022 g). Concentrar la solución resultante para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,22 g, 50 %). EM: m/z = 500,3 [M+H]⁺.

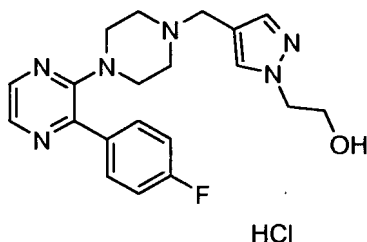
Ejemplo 45: Diclorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-4-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazina



- 30 Combinar 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,17 g, 0,97 mmol) y diclorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,35 g, 1,06 mmol) en DCM (20 ml) y tratar con trietilamina (0,30 ml, 2,12 mmol). Después de agitar durante 15 min, añadir ácido acético glacial (0,08 ml, 1,46 mmol) y después triacetoxiborohidruro

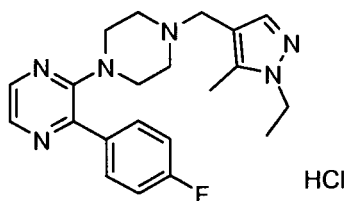
sódico (0,31 g, 1,46 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Concentrar y purificar usando cromatografía SCX y purificar adicionalmente usando cromatografía sobre gel de sílice (amoníaco 7 M en metanol al 5 %/DCM). Disolver la base libre en metanol (5 ml) y tratar con cloruro de amonio (0,107 g). Concentrar la solución resultante para dar el compuesto del título (0,39 g, 81 %). EM: $m/z = 421,3$ $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 46: Clorhidrato de 2-{4-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-etanol**



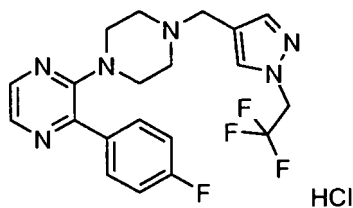
10 Disolver 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,320 g, 1,24 mmol) en DCE (5 ml). Añadir 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,243 g, 1,73 mmol) y agitar a temperatura ambiente. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (0,394 g, 1,86 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 20:80, después 0:100 de hexanos:acetato de etilo, después 5:95 de metanol:acetato de etilo, después 10:90 de metanol:acetato de etilo, para dar la base libre del compuesto del título (296 mg, 62 %). Disolver la base libre (0,290 g, 0,760 mmol) en acetonitrilo y añadir una solución acuosa 1 N de HCl (913 μ l, 0,913 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Congelar y liofilizar para dar el compuesto del título (315 mg, 99 %). EM (EN): $m/z = 383$ $[M+H]^+$.

15 **Ejemplo 47: Clorhidrato de 4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina**



20 Disolver 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,183 g, 0,708 mmol) en DCE (8,5 ml). Añadir 1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,117 g, 0,850 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,225 g, 1,06 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50, después 0:100 de hexanos: acetato de etilo, después 10:90 de metanol:acetato de etilo, seguido de cromatografía de fase inversa para dar la base libre del compuesto del título (149 mg, 55 %). Disolver la base libre (0,138 g, 0,363 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (0,019 g, 0,363 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 18 h a temperatura ambiente y concentrar para dar el compuesto del título (149 mg, 99 %). EM (EN): $m/z = 381$ $[M+H]^+$.

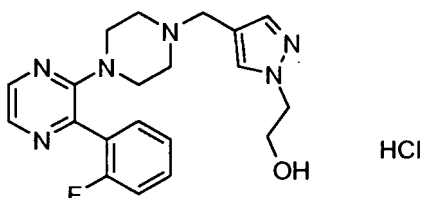
25 **Ejemplo 48: Clorhidrato de 3'-(4-fluoro-fenil)-4-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina**



30 Disolver 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,150 g, 0,581 mmol) en DCE (5 ml). Añadir 1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,124 g, 0,697 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,185 g, 0,872 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Añadir 1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,062 g, 0,349 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (0,092 g, 0,436 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 72 h. Purificar por cromatografía SCX. Añadir isocianato enlazado a

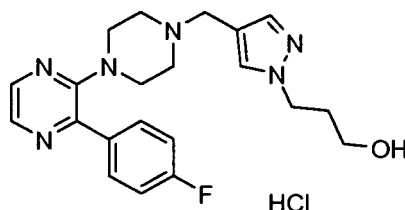
resina (0,796 g, 1,16 mmol) y DCM (8 ml), y agitar a temperatura ambiente durante 4 h. Filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo, después 10:90 de metanol:acetato de etilo) para dar la base libre del compuesto del título (103 mg, 42 %). Disolver la base libre (0,099 g, 0,237 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (0,013 g, 0,237 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 18 h a temperatura ambiente y concentrar para dar el compuesto del título (108 mg, 100 %). EM (EN): $m/z = 421 [M+H]^+$.

Ejemplo 49: Clorhidrato de 2-{4-[3'-(2-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-etanol



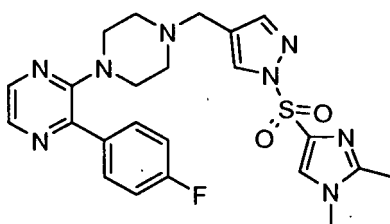
Disolver 3'-(2-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,213 g, 0,825 mmol) en DCE (5 ml). Añadir 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,137 g, 0,990 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,262 g, 1,24 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Añadir más cantidad de 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,093 g, 0,663 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice, (eluyendo con 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo, después 10:90 de metanol:acetato de etilo), para dar la base libre del compuesto del título (116 mg, 37 %). Disolver la base libre (0,114 g, 0,298 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (0,016 g, 0,298 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 18 h a temperatura ambiente y concentrar para dar el compuesto del título (125 mg, 100 %). EM (EN): $m/z = 383 [M+H]^+$.

Ejemplo 50: Clorhidrato de 3-{4-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-propan-1-ol

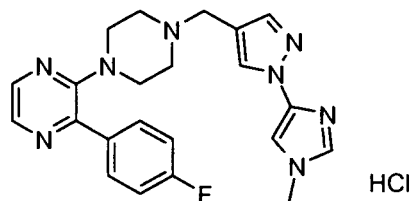


Disolver 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,150 g, 0,581 mmol) en DCE (5 ml). Añadir 1-(3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,107 g, 0,697 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,185 g, 0,872 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice (0:100 de hexanos:acetato de etilo, después 10:90 de metanol: acetato de etilo), seguido de cromatografía de fase inversa, cromatografía SCX y cromatografía sobre gel de sílice (100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo, después 10:90 de metanol:acetato de etilo a 20:80 de metanol:acetato de etilo), para dar la base libre del compuesto del título (103 mg, 45 %). Disolver la base libre (0,099 g, 0,251 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (0,013 g, 0,251 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 18 h a temperatura ambiente y concentrar para dar el compuesto del título (105 mg, 97 %). EM (EN): $m/z = 397 [M+H]^+$.

Ejemplo 51: 4-[1-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

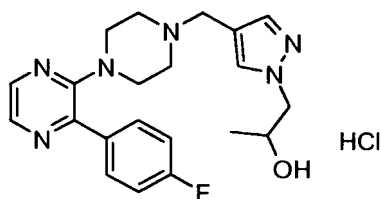


Usar el procedimiento del Ejemplo 50, usando 1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-carbaldehído para preparar el compuesto del título (100 mg, 35 %). EM (EN): $m/z = 497 [M+H]^+$.

Ejemplo 52: Clorhidrato de 3'-(4-Fluoro-fenil)-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

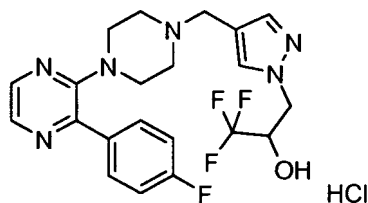
5 Disolver 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,053 g, 0,204 mmol) en DCE (2,1 ml). Añadir 1-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,036 g, 0,204 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (0,065 g, 0,306 mmol) y ácido acético (19 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 72 h. Purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice (50:50 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo, después 10:90 a 20:80 de metanol:acetato de etilo) para dar la base libre del compuesto del título (61 mg, 71 %).

10 Disolver la base libre (0,059 g, 0,141 mmol) en acetonitrilo (169 µl), añadir una solución acuosa 1 N de HCl (169 µl, 0,169 mmol) y agitar durante 15 min a temperatura ambiente. Liofilizar para dar el compuesto del título (64 mg, 100 %). EM (EN): m/z = 419 [M+H]⁺.

Ejemplos 53 y 54: Clorhidrato de 1-{4-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-propan-2-ol, Isómeros 1 y 2 respectivamente

15 Disolver 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,160 g, 0,619 mmol) en DCE (5 ml). Añadir 1-(2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-carbaldehído racémico (0,175 g, 1,14 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,262 g, 1,24 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 72 h. Purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo, después 10:90 de metanol:acetato de etilo, para dar la mezcla racémica de las bases libres de los compuestos del título (223 mg, 91 %).

20 Purificar quiralmente las bases libre racémicas del título en una columna Chiralpak AD-H de 4,6 x 150 mm, con eluyente de 3A al 100 % + DMEA 0,2 % (flujo de 0,6 ml/min). Disolver por separado cada base libre (Isómero 1: 0,080 g, 0,202 mmol, Isómero 2: 0,010 g, 0,187 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (equimolar en cada caso), en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 18 h a temperatura ambiente y concentrar para dar los compuestos del título. (Isómero 1: 85 mg, 98 % EM (EN): m/z = 397 [M+H]⁺, T_r = 6,00; Isómero 2: (81 mg, 100 %). EM (EN): m/z = 397 [M+H]⁺, T_r = ~12,00).

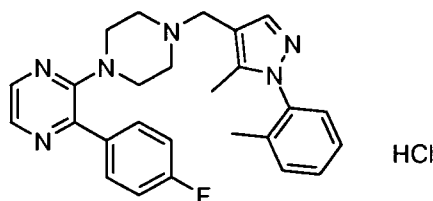
Ejemplos 55 y 56: Clorhidrato de 1,1,1-trifluoro-3-{4-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-propan-2-ol, Isómeros 1 y 2, respectivamente

30 Disolver 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,143 g, 0,554 mmol) en DCE (5 ml). Añadir 1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-carbaldehído racémico (0,236 g, 1,13 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,235 g, 1,11 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo, después 3:97 de metanol:acetato de etilo), para dar una mezcla racémica de las bases libres de los compuestos

del título racémicos (166 mg, 67 %).

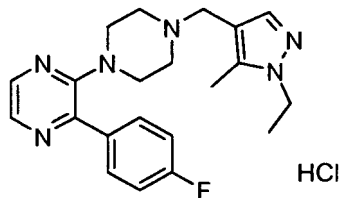
Purificar quiralmemente las base libres en una columna Chiralpak AD-H de 4,6 x 150 mm, con eluyente de 3A al 100 % + DMEA al 0,2 % (flujo 0,6 ml/min). Disolver por separado cada base libre (Isómero 1: 0,064 g, 0,142 mmol; Isómero 2: 0,060 g, 0,133 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (equimolar) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 18 h a temperatura ambiente y concentrar para dar el compuesto del título. (Isómero 1: 69 mg, 100 %, EM (EN): $m/z = 451$ $[M+H]^+$, $T_r = 4,00$; Isómero 2: 65 mg, 100 %, EM (EN): $m/z = 451$ $[M+H]^+$, $T_r = \sim 10,00$).

Ejemplo 57: Clorhidrato de 3'-(4-fluoro-fenil)-4-(2-metilfenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



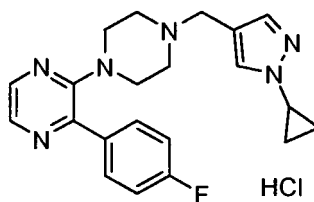
Disolver 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,151 g, 0,585 mmol) en DCE (5 ml). Añadir 5-metil-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,140 g, 0,702 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,186 g, 0,878 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 72 h. Purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo, después 10:90 de metanol:acetato de etilo), para dar la base libre del compuesto del título (222 mg, 86 %). Disolver la base libre (0,217 g, 0,490 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (0,026 g, 0,490 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 18 h a temperatura ambiente y concentrar para dar el compuesto del título (235 mg, 100 %). EM (EN): $m/z = 443$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 58: Clorhidrato de 4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo



Disolver 3'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,183 g, 0,708 mmol) en DCE (8,5 ml). Añadir 1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,117 g, 0,850 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,225 g, 1,06 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 50:50 después 0:100 de hexanos:acetato de etilo, después 10:90 de metanol:acetato de etilo), seguido de cromatografía de fase inversa para dar la base libre del compuesto del título (149 mg, 55 %). Disolver la base libre (0,138 g, 0,363 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (0,019 g, 0,363 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 18 h a temperatura ambiente y concentrar para dar clorhidrato de 4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (149 mg, 99 %). EM (EN): $m/z = 381$ $[M+H]^+$.

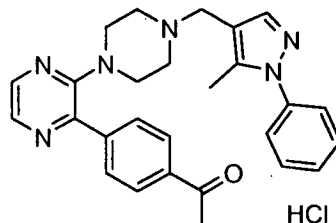
Ejemplo 59: Clorhidrato de 4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo



Disolver 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,157 g, 0,608 mmol) en DCE (5 ml). Añadir 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,354 g, 2,60 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,193 g, 0,912 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo, después 10:90 de metanol:acetato de etilo), para dar la base libre del compuesto del título (16 mg, 7 %). Disolver esta base libre (0,014 g, 0,038 mmol) en metanol

y añadir una solución de cloruro de amonio (0,002 g, 0,038 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 18 h a temperatura ambiente y concentrar para dar el compuesto del título (15 mg, 100 %). EM (EN): $m/z = 379$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 60: Clorhidrato de 1-[4-[4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil]-etanona



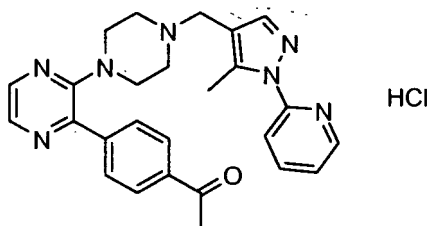
5

Disolver 1-[4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-fenil]-etanona (0,250 g, 0,885 mmol) en 1,2 dicloroetano (4 ml). Añadir 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,5 equiv., 0,250 g, 1,33 mmol). Agitar durante 30 min. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (2,0 equiv., 0,375 g, 1,77 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 48 h. Purificar mediante columna de SCX, seguido de normal cromatografía en fase normal con un gradiente de EtOAc al 100 % a amoniaco 7 N en metanol al 5 %/EtOAc para dar la base libre del compuesto del título (0,312 g, rendimiento del 78 %). EM (EN): $m/z = 453,2$ $[M+H]^+$. Disolver en una mezcla de acetonitrilo (2 ml) y agua (3 ml). Añadir HCl ac. 1 N (1 equiv., 0,69 mmol, 0,69 ml). Congelar la solución a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Poner la solución en el liofilizador durante 48 h para dar el compuesto del título (0,268 g, rendimiento del 80 %). EM (EN): $m/z = 453,2$ $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 61: Clorhidrato de 1-[4-[4-(5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil]-etanona

15

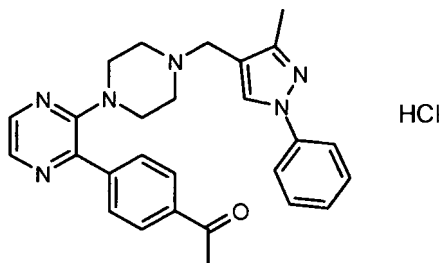


Disolver 1-[4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-fenil]-etanona (0,200 g, 0,710 mmol) en 1,2 dicloroetano (4 ml). Añadir 5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,5 equiv., 0,200 g, 1,07 mmol). Agitar durante 30 min. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (2,0 equiv., 0,300 g, 1,42 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 48 h. Purificar mediante columna de SCX, seguido de cromatografía de fase normal con un gradiente de EtOAc al 100 % a NH_3 7 N en metanol al 5 %/EtOAc, para dar la base libre del compuesto del título (0,273 g, rendimiento del 85 %). EM (EN): $m/z = 454,2$ $[M+H]^+$. Disolver esta base libre (0,273 g, 0,60 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (2 ml) y agua (3 ml). Añadir HCl acuoso 1 N (1 equiv., 0,60 mmol, 0,60 ml). Congelar la solución a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Poner la solución en el liofilizador durante 48 h para dar el compuesto del título (0,295 g, rendimiento del 100 %). EM (EN): $m/z = 454,2$ $[M+H]^+$.

20

25

Ejemplo 62: Clorhidrato de 1-[4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil]-etanona

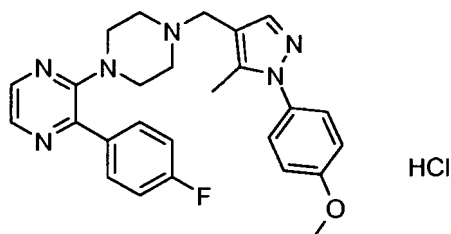


Disolver 1-[4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-fenil]-etanona (0,5 g, 1,77 mmol) en 1,2 dicloroetano (4 ml). Añadir 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,5 equiv., 0,495 g, 2,66 mmol). Agitar durante 30 min. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (2,0 equiv., 0,75 g, 3,54 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 48 h. Purificar mediante columna de SCX, seguido de cromatografía de fase normal con un gradiente de EtOAc al 100 % - NH_3 7 N en metanol al 5 %/EtOAc, para dar la base libre del compuesto del título (0,15 g, rendimiento del 18 %). EM (EN): $m/z = 453,2$ $[M+H]^+$. Disolver (0,15 g, 0,33 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (2 ml) y agua (3 ml). Añadir HCl ac. 1 N (1

30

equiv., 0,33 mmol, 0,33 ml). Congelar la solución a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. Poner la solución en el liofilizador durante 48 h para dar el compuesto del título (0,156 g, rendimiento del 97 %). EM (EN): $m/z = 453,2 [M+H]^+$.

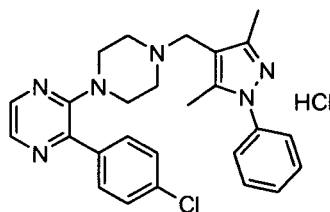
Ejemplo 63: Clorhidrato de 3'-(4-fluoro-fenil)-4-[1-(4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



5

Usar los procedimientos del Ejemplo 55, usando 5-metil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído para preparar el compuesto del título (240 mg, 91 %). EM (EN): $m/z = 459 [M+H]^+$.

Ejemplo 64: Clorhidrato de 3'-(4-clorofenil)-4-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

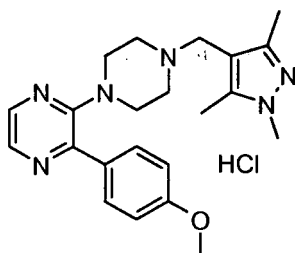


10

Acoplar 3'-(4-clorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,103 g, 0,400 mmol) y 3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,083 g, 0,679 mmol) en presencia de ácido acético (0,035 ml, 0,61 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,105 g, 0,491 mmol) en DCE (5 ml) durante 44 h. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 10:90 de metanol:DCM. Disolver la base libre en metanol y añadir cloruro de amonio (6,0 mg, 0,2 mmol). Agitar durante una noche, concentrar a presión reducida, añadir éter dietílico y agitar durante una noche. Aislar el producto sólido por filtración y secar al vacío durante una noche para dar el compuesto del título (0,0637 g, 46 %). EM (EN): $m/z = 460 [M+H]^+$.

15

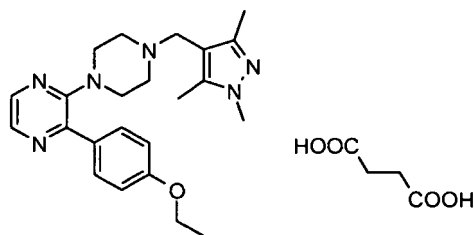
Ejemplo 65: Clorhidrato de 3'-(4-metoxifenil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



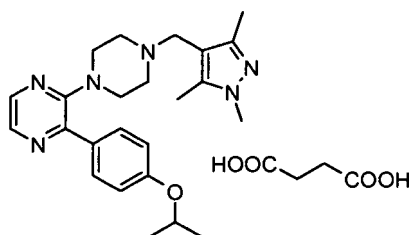
20

Acoplar 3'-(4-metoxifenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,103 g, 0,400 mmol) y 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,0727 g, 0,526 mmol), usando triacetoxiborohidruro sódico (0,167 g, 0,788 mmol) en DCE (5 ml). Agitar a temperatura ambiente durante 18 h y añadir la mezcla de reacción a una columna SCX. Eluir con amoníaco 2 M en metanol. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 de metanol:DCM. Disolver el residuo en metanol y añadir cloruro de amonio (1,3 ml de una solución 0,2 M de cloruro de amonio en metanol, 0,26 mmol). Agitar durante una noche, concentrar, añadir éter dietílico y agitar durante una noche. Aislar el producto sólido por filtración y secar al vacío durante una noche para dar el compuesto del título (100 mg, 58 %). EM (EN): $m/z = 393 [M+H]^+$.

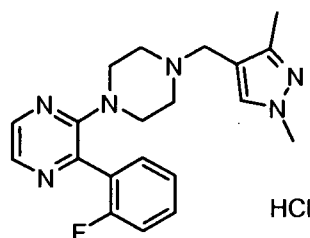
25

Ejemplo 66: Succinato de 3'-(4-etoxifenil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

5 Acoplar (4-etoxifenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,745 g, 2,50 mmol) y 3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,368 g, 2,66 mmol) en DCE (42 ml) usando triacetoxiborohidruro sódico (0,820 g, 3,87 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 43 h, añadir hidróxido sódico 1 N (20 ml) y extraer con DCM. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 7:93 de metanol:DCM, para dar la base libre (0,839 g, 83 %). Disolver una porción de la base libre (0,160 g, 0,39 mmol) en metanol (5 ml), añadir ácido succínico (0,0459 g, 0,39 mmol) y agitar durante una noche. Concentrar, disolver el residuo en metanol (1 ml), añadir acetato de etilo, concentrar hasta un volumen de aproximadamente 1-2 ml y enfriar a -25 °C durante una noche. Aislar el producto sólido por filtración, lavar con éter dietílico frío y secar al vacío durante una noche para dar el compuesto del título (0,111 g, 54 %). EM (EN): m/z = 407 [M+H]⁺.

Ejemplo 67: Succinato de 3'-(4-isopropoxifenil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

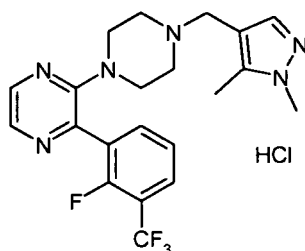
15 Combinar (4-isopropoxifenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,158 g, 0,557 mmol) y 1,3,5-trimetil-1-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,0853 g, 0,617 mmol) en DCE (12 ml) y añadir triacetoxiborohidruro sódico (0,239 g, 1,13 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 24 h y añadir directamente a un cartucho SCX (prelavar columna con metanol, después DCM), eluir con amoníaco 2 M en metanol y concentrar. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 1:1 de tetrahidrofurano:hexanos, para dar la base libre (0,158 g, 68 %). CG-EM: m/z = 421 [M+H]⁺. Preparar la sal esencialmente como se ha descrito para succinato de 3'-(4-etoxifenil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil (0,0700 g, 23 %). CG-EM: m/z = 421 [M+H]⁺.

Ejemplo 68: Clorhidrato de 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(2-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

30 Cargar un tubo de reacción con 3'-(2-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (595 µmoles; 154 mg) en 3,5 ml de MeOH seco, seguido de 10 ml de una solución al 10 % de anhídrido trimetilacético (TMAA) en dioxano, y 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (396 µmoles; 50 mg). A la mezcla de reacción, añadir cianoborohidruro sódico enlazado a sílice (1200 µmoles; 1000 mg), cerrar herméticamente la suspensión y agitar a temperatura ambiente durante una noche. Filtrar el material en bruto, lavar con MeOH y evaporar a sequedad. Disolver el residuo en 50 ml de DCM, tratar con agua y salmuera, y evaporar los extractos combinados para dar un aceite de color amarillo pálido. Disolver el material en bruto en DCM y verter en una columna SCX prelavada con 10 ml de MeOH. Lavar el material con 10 ml de MeOH y liberar el producto con 20 ml de una solución 2 N de NH₃/MeOH. Evaporar para dar un polvo de

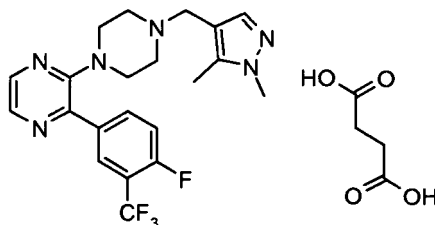
color blanco. Someter el material en bruto a purificación en fase inversa (CH_3CN isocrático al 22 %/ NH_4HCO_3 0,01 M en agua, 80 ml/min, durante 8 min, en una columna Xterra C^{18} de 30 x 75 mm,) para proporcionar la base libre en forma de un sólido de color blanco (0,088 g, rendimiento del 40 %, EM EN^+ (m/z) 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$). Convertir el material purificado en la sal clorhidrato disolviendo en CH_3CN a temperatura ambiente y añadiendo 1 equiv. de HCl 1 N en agua. Después de 5 min, liofilizar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo, EM EN^+ (m/z) 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 69: Clorhidrato de 3'-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



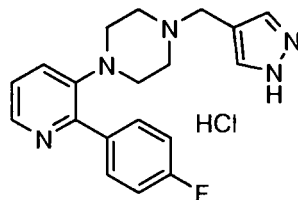
- 10 Disolver 3'-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo (0,0910 g, 0,279 mmol) y 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,0591 g, 0,476 mmol) en DCE (10 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 10 min. Añadir esta mezcla a una suspensión de cianoborohidruro sódico enlazado a poliestireno (Biotage-Argonaut; carga de 2,3 mmol/g; 0,29 g, 0,67 mmol), seguido de ácido acético (0,5 ml). Agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Purificar por cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 0:100 a 10:90 de metanol:DCM), para dar la base libre (120 mg, 99 %).
- 15 Disolver la base libre (0,119 g, 0,274 mmol) en acetonitrilo (6 ml), añadir 0,30 ml de HCl 1 M (ac.) y liofilizar para dar el compuesto del título (127 mg, 100 %). EM (EN): m/z = 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 70: Succinato de 3'-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

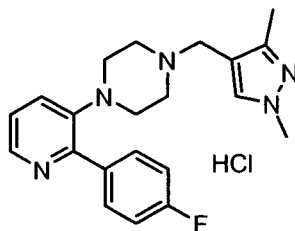


- 20 Usar los procedimientos del Ejemplo 69 usando 3'-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo para obtener el compuesto del título (rendimiento total 54 %). EM (EN): m/z = 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

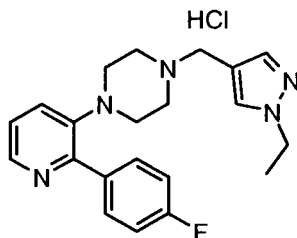
Ejemplo 71: Clorhidrato de 1-[2-(4-fluorofenil)-piridin-3-il]-4-(1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina



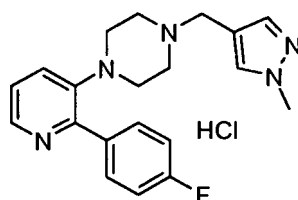
- 25 Disolver 1-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-piperazina (0,140 g, 0,54 mmol) en DCE (5 ml). Añadir 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,106 g, 1,10 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 20-30 min. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (0,233 g, 1,10 mmol), seguido de ácido acético (0,049 g, 0,81 mmol). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Comprobar la mezcla de reacción por CL-EM. Añadir DMSO (3 ml) como codisolvente. Agitar a temperatura ambiente durante 72 h. Purificar mediante un cartucho SCX, seguido de cromatografía de fase inversa y cromatografía de fase normal (eluir con un gradiente de 20:80 a 0:100 de NH_3 7 N en metanol al 5 %/ EtOAc : EtOAc) para obtener la base libre (0,099 g, 54 %).
- 30 Disolver la base libre (0,099 g, 0,293 mmol) en metanol (5 ml). Añadir cloruro de amonio (0,016 g, 0,293 mmol, 1 equiv.). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y concentrar para dar el compuesto del título (0,103 g, 94 %). EM (EN): m/z = 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 72: Clorhidrato de 1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-[2-(4-fluorofenil)-piridin-3-il]-piperazina

Disolver 1-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-piperazina (0,140 g, 0,54 mmol) en DCE (5 ml). Añadir 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,137 g, 1,10 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 20-30 min. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (0,233 g, 1,10 mmol), seguido de ácido acético (0,049 g, 0,81 mmol). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Purificar mediante un cartucho SCX, seguido de cromatografía de fase inversa para obtener la base libre (0,103 g, 52 %). Disolver la base libre en metanol (5 ml). Añadir cloruro de amonio (0,015 g, 0,282 mmol, 1 equiv.). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y concentrar para dar el compuesto del título (0,100 g, 88 %). EM (EN): $m/z = 366 [M+H]^+$.

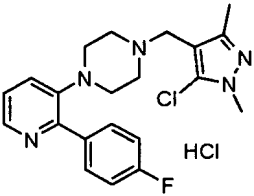
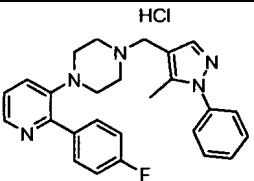
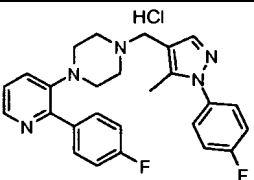
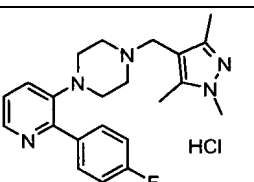
Ejemplo 73: Clorhidrato de 1-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-[2-(4-fluorofenil)-piridin-3-il]-piperazina

Se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 72, usando 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído (51 %). EM (EN): $m/z = 366 [M+H]^+$.

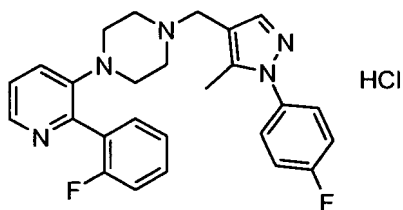
Ejemplo 74: Clorhidrato de 1-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina

Disolver 1-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-piperazina (0,150 g, 0,63 mmol) en DCE (5 ml). Añadir 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,139 g, 1,26 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 20-30 min. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (0,267 g, 1,26 mmol), seguido de ácido acético (0,040 g, 0,66 mmol). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 h. Repartir la mezcla de reacción en bruto entre DCM y NaHCO_3 acuoso sat. Secar la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrar y concentrar. Purificar por cromatografía de fase normal (eluir con un gradiente de 100:0 a 80:20 de EtOAc: NH_3 7 N en CH_3OH), para obtener la base libre (0,157 g, 71 %). Disolver la base libre en metanol (5 ml). Añadir cloruro de amonio (0,024 g, 0,450 mmol, 1 equiv.). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y concentrar para dar el compuesto del título (0,150 g, 86 %). EM (EN): $m/z = 352 [M+H]^+$.

Los Ejemplos 75-81 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 74, usando el pirazol-4-carbaldehído adecuado.

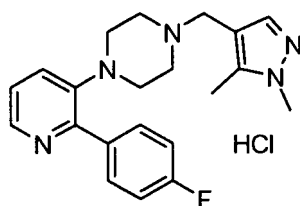
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
75		Clorhidrato de 1-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4- ilmetil)-4-[2-(4-fluorofenil)-piridin-3- il]-piperazina	91	400
76		Clorhidrato de 1-[2-(4-fluorofenil)-piridin-3-il]-4-(5- metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)- piperazina	74	428
77		Clorhidrato de 1-[1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol- 4-ilmetil]-4-[2-(4-fluorofenil)-piridin- 3-il]-piperazina	100	446
78		Clorhidrato de 1-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]- 4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)- piperazina	81	380

Ejemplo 79: Clorhidrato de 1-[1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-4-[2-(2-fluorofenil)-piridin-3-il]-piperazina

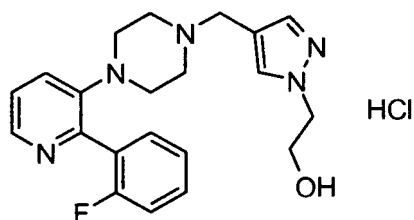


- 5 Preparar el compuesto del título usando procedimientos similares al Ejemplo 4, usando 2-(2-fluorofenil)-3-piperazinilpiridina y 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído. Rendimiento del 52 %, EM (EN) m/z = 446 [M+H].

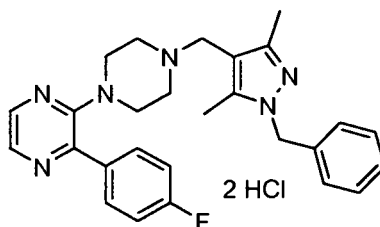
Ejemplo 80: Clorhidrato de 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-piperazina



- 10 Preparar el compuesto del título usando procedimientos similares al Ejemplo 4 usando 2-(4-fluorofenil)-3-piperazinilpiridina y 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído. Rendimiento del 92 %, EM (EN) m/z = 336 [M+H].

Ejemplo 81: Clorhidrato de 2-(4-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-piperazin-1-ilmetil}-pirazol-1-il)-etanol

Preparar el compuesto del título usando procedimientos similares al Ejemplo 72 usando 1-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-piperazina y 1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carbaldehído. Rendimiento del 86 %, EM (EN) $m/z = 382 [M+H]^+$.

Ejemplo 82: Diclorhidrato de 4-(1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Disolver 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (1,834 g, 7,10 mmol) en dicloroetano (85 ml) y añadir 1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,521 g, 7,10 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (2,257 g, 10,7 mmol) y ácido acético (0,60 ml). Agitar la mezcla durante 18 h, diluir después con acetato de etilo y lavar con bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo) para dar la base libre en forma de un cristal de color amarillo (1,83 g, 56 %). Disolver la base libre en metanol, añadir cloruro de amonio y someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Concentrar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN): $m/z = 457 [M+H]^+$.

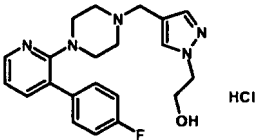
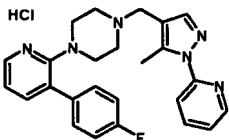
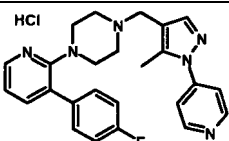
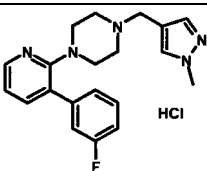
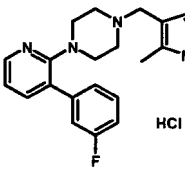
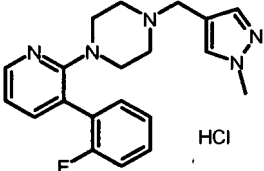
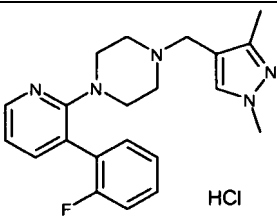
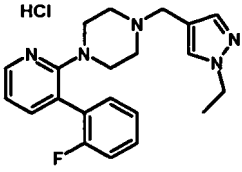
Los compuestos de los Ejemplos 83-109 pueden prepararse esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 82 usando la fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina o fenil-piridin-2-il-piperazina adecuadas y pirazol-4-carbaldehído. El rendimiento calculado se base en la base libre. Los datos de espectroscopía de masas se basan en el compuesto final en forma de la sal mono o diclorhidrato.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H]
83		Clorhidrato de 1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-[3-(4-fluorofenil)-piridin-2-il]-piperazina	79	442
84		Diclorhidrato de 1-[3-(4-fluorofenil)-piridin-2-il]-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina	35	380

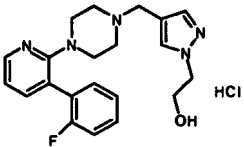
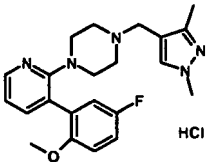
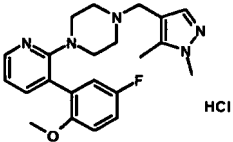
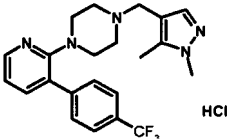
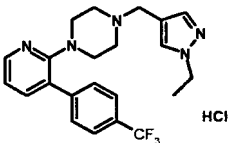
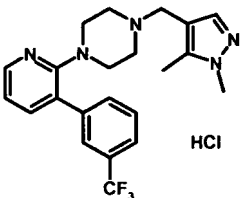
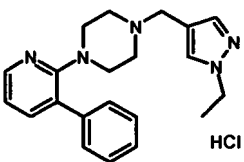
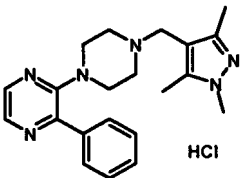
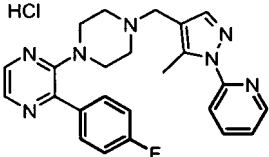
(Continuación)

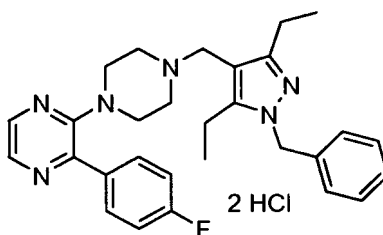
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H]
85		Diclorhidrato de 4-(3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	52	444
86		Diclorhidrato de 1-(3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-[3-(4-fluorofenil)-piridin-2-il]-piperazina	46	443
87		Clorhidrato de 1-[1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-4-[3-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	80	446
88		Clorhidrato de 1-[3-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina	82	428
89		Clorhidrato de 1-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-[3-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	92	366
90		Clorhidrato de 1-[3-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina	86	352
91		Clorhidrato de 1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-[3-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	93	366
92		Clorhidrato de 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-[3-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	96	366

(Continuación)

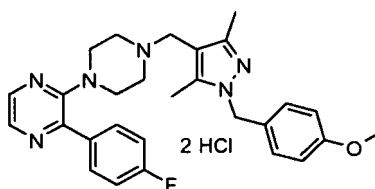
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H]
93		Clorhidrato de 2-(4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazin-1-ilmetil}-pirazol-1-il)-etanol	35	382
94		Clorhidrato de 1-[3-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-4-(5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina	57	429
95		Clorhidrato de 1-[3-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-4-(5-metil-1-piridin-4-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina	53	429
96		Clorhidrato de 1-[3-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina	94	352
97		Clorhidrato de 1-[3-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina	84	366
98		Clorhidrato de 1-[3-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina	89	352
99		Clorhidrato de 1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-[3-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	84	366
100		Clorhidrato de 1-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-[3-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	88	366

(Continuación)

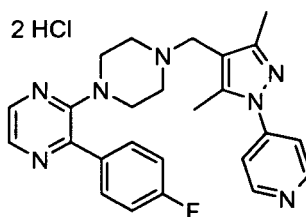
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H]
101		Clorhidrato de 2-(4-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazin-1-ilmetil}-pirazol-1-il)-etanol	46	382
102		Clorhidrato de 1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	95	396
103		Clorhidrato de 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	90	396
104		Clorhidrato de 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	86	416
105		Clorhidrato de 1-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	86	416
106		Clorhidrato de 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-piperazina	98	416
107		Clorhidrato de 1-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-[3-fenil-piridin-2-il]-piperazina	93	348
108		Clorhidrato de 3'-(4-fluoro-fenil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	72	363
109		Clorhidrato de 3'-(4-fluoro-fenil)-4-(5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	51	430

Ejemplo 110: Diclorhidrato de 4-(1-bencil-3,5-dietil-1H-pirazol-4-ilmcthil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

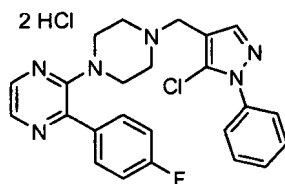
5 Disolver 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (1,082 g, 4,19 mmol) en dicloroetano (50 ml) y añadir 1-bencil-3,5-dietil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,015 g, 4,19 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (1,332 g, 6,28 mmol) y ácido acético (0,35 ml). Agitar la mezcla durante 18 h, diluir después con acetato de etilo y lavar con bicarbonato sódico acuoso saturado, cloruro sódico acuoso saturado, secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 25:75 de hexanos:acetato de etilo) para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo (1,36 g, 67 %). Disolver la base libre en metanol y añadir cloruro de amonio (0,300 g, 5,61 mmol) y después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Concentrar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN): $m/z = 485 [M+H]^+$.

Ejemplo 111: Diclorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-4-[1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

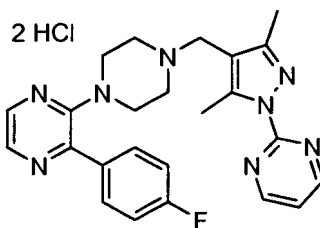
15 Disolver 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,344 g, 1,33 mmol) en DCM (15 ml) y añadir 1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,325 g, 1,33 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (0,422 g, 2,00 mmol) y ácido acético (0,12 ml). Agitar la mezcla durante 18 h, diluir después con acetato de etilo, lavar con bicarbonato sódico acuoso saturado, cloruro sódico acuoso saturado, secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 25:75 de hexanos:acetato de etilo), para dar la base libre en forma de un aceite incoloro (0,281 g, 43 %). Disolver la base libre en metanol, añadir cloruro de amonio y después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Concentrar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): $m/z = 487 [M+H]^+$.

Ejemplo 112: Diclorhidrato de 4-(3,5-dimetil-1-piridin-4-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

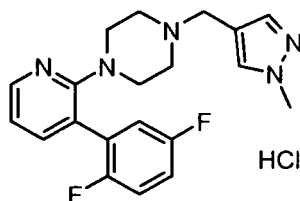
25 Disolver diclorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,271 g, 0,870 mmol) en dicloroetano (11 ml) y añadir 3,5-dimetil-1-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,210 g, 1,04 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (0,332 g, 1,57 mmol), trietilamina (0,320 ml, 2,30 mmol) y ácido acético (0,090 ml). Agitar durante 18 h, diluir con acetato de etilo, lavar con bicarbonato sódico acuoso saturado, cloruro sódico acuoso saturado, secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo), para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo (0,124 g, 32 %). Disolver la base libre en metanol y añadir cloruro de amonio, después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Concentrar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN): $m/z = 444 [M+H]^+$.

Ejemplo 113: Diclorhidrato de 4-(5-cloro-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

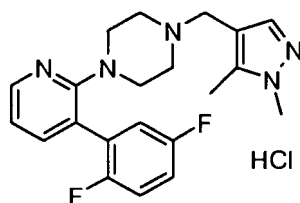
Disolver diclorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,426 g, 1,29 mmol) en dicloroetano (13 ml) y añadir 5-cloro-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,319 g, 1,54 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (0,409 g, 1,93 mmol), trietilamina (0,394 ml, 2,83 mmol) y ácido acético (0,108 ml). Agitar la mezcla durante 18 h, diluir con acetato de etilo, lavar con bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo), para dar la base libre en forma de una espuma oleosa de color amarillo (0,279 g, 48 %). Disolver la base libre en metanol y añadir cloruro de amonio, después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Concentrar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN): $m/z = 449,451 [M+H]^+$.

Ejemplo 114: Diclorhidrato de 4-(3,5-dimetil-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Disolver diclorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,257 g, 0,776 mmol) en dicloroetano (8 ml) y añadir 3,5-dimetil-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,157 g, 0,776 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (0,247 g, 1,16 mmol), trietilamina (0,238 ml, 1,71 mmol) y ácido acético (0,065 ml). Agitar la mezcla durante 18 h, diluir después con acetato de etilo. Lavar con bicarbonato sódico acuoso saturado, cloruro sódico acuoso saturado, secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo), para dar la base libre en forma de un sólido de color amarillo (0,211 g, 61 %). Disolver la base libre en metanol y añadir cloruro de amonio, después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Concentrar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN): $m/z = 445 [M+H]^+$.

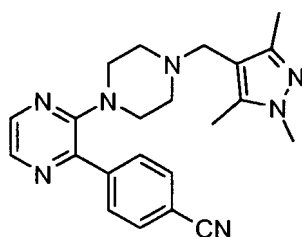
Ejemplo 115: Clorhidrato de 1-[3-(2,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina

Combinar 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,090 g, 0,726 mmol) y 1-[3-(2,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina (0,200 g, 0,726 mmol) en dicloroetano (7 ml). Añadir ácido acético glacial (68 μ l) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,231 g, 1,09 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 20 h. Diluir con bicarbonato sódico acuoso saturado y después extraer 3 veces usando DCM. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 4,5:95,5 de amoníaco 2 M en de metanol:DCM), para dar un aceite de color pardo. Purificar el aceite usando HPLC, (eluyendo con 40:60 de acetonitrilo:agua (con TFA al 0,25 %)) para dar un aceite transparente. Disolver el aceite en metanol y aplicar a una columna SCX de 10 g. Lavar la columna con metanol y después eluir con amoníaco 2 N en metanol para dar la base libre en forma de un aceite transparente. Disolver el aceite en metanol, añadir cloruro de amonio y someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Evaporar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,053 g, 18 %). EM (EN): $m/z = 370 [M+H]^+$.

Ejemplo 116: Clorhidrato de 1-[3-(2,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina

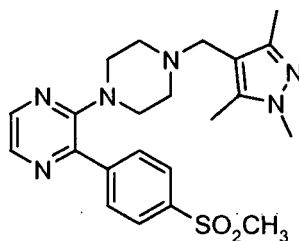
Usar los procedimientos del Ejemplo 115 usando 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído para obtener el compuesto del título (37 %), EM (EN): $m/z = 384 [M+H]^+$.

5 **Ejemplo 117: 4-(1,3,5-Trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-cianofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina**



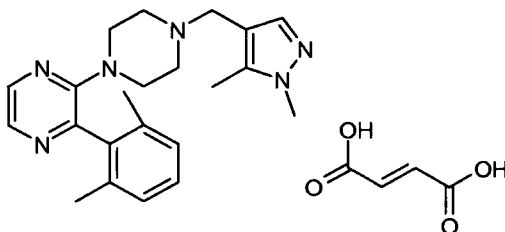
10 Suspendir 4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-benzonitrilo (0,179 g, 0,675 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). Añadir 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,098 g, 0,71 mmol) en tetrahidrofurano (490 μ l), después triacetoxiborohidruro sódico (0,15 g, 0,071 mmol) y agitar en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. Añadir hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) seguido de hidróxido sódico 2 N (1 ml) a la mezcla y extraer con DCM (3 x 20 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 12:88 de de metanol:DCM), para dar el compuesto del título (153,5 mg, 59 %). EM (EN): $m/z = 388 [M+H]^+$.

15 **Ejemplo 118: 3'-(4-Metanosulfonilfenil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina**

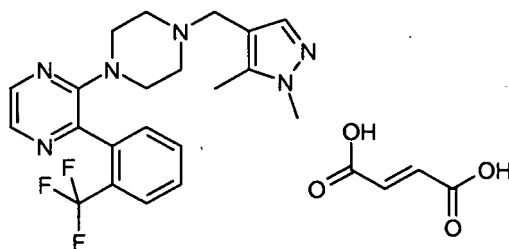


20 Suspendir 3'-(4-metanosulfonilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,191 g, 0,60 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). Añadir 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,087 g, 0,63 mmol) en tetrahidrofurano (435 ml), después triacetoxiborohidruro sódico (0,13 g, 0,63 mmol). Someter la reacción a ultrasonidos durante 30 s, después agitar en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 7 h. Añadir hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), seguido de hidróxido sódico 2 N (1 ml) a la mezcla y extraer con DCM (3 x 20 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 12:88 de de metanol:DCM), para dar el compuesto del título (241,9 mg, 91 %). EM (EN): $m/z = 441,2 [M+H]^+$.

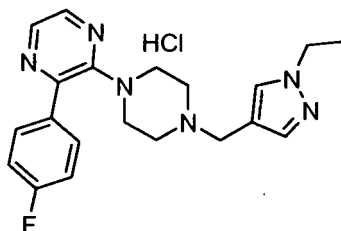
25

Ejemplo 119: Fumarato del ácido 3'-(2,6-dimetil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-(E)-but-2-enodioico

5 Agitar diclorhidrato de 3'-(2,6-dimetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (156 mg, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano seco (3 ml) y añadir 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (86 mg, 0,69 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 10 min y después añadir triacetoxiborohidruro sódico (146 mg, 0,69 mmol). Agitar la reacción durante 18 h a temperatura ambiente, después a 50 °C durante 5 h en una atmósfera de nitrógeno. Verter la mezcla de reacción en bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), extraer con DCM (3 x 10 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar y purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 10:90 de metanol:DCM para dar la base libre en forma de un aceite. Disolver el aceite en etanol y añadir 1 equivalente de ácido fumárico. Recristalizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (67 mg, 30 %). EM (EN): m/z = 377 [M+H]⁺.

Ejemplo 120: Fumarato del ácido 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3-trifluorometil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-(E)-but-2-enodioico

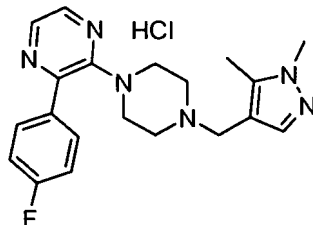
15 Agitar diclorhidrato de 3'-(3-trifluorometil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (157 mg, 0,41 mmol) en tetrahidrofurano seco (3 ml) y añadir 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (76 mg, 0,615 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 10 min y después añadir triacetoxiborohidruro sódico (130 mg, 0,615 mmol). Agitar la reacción durante 18 h a temperatura ambiente, detener después con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), extraer con DCM (3 x 10 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar y purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 10:90 de metanol:DCM para obtener la base libre en forma de un aceite. Disolver el aceite en etanol y añadir 1 equivalente de ácido fumárico. Retirar el disolvente para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco/crema (137 mg, 68 %). EM (EN): m/z = 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 121: Clorhidrato de 4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

25 Añadir triacetoxiborohidruro sódico (636 mg, 3 mmol) a una suspensión agitada de diclorhidrato 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (497 mg, 1,5 mmol) y 1-etil-1H-pirazol-4-carboxaldehído (279 mg, 2,25 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La suspensión espesa se vuelve móvil en 10 min. Inactivar después de 30 min mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), hidróxido sódico 2 N (3 ml), agua (3 ml) y extraer con DCM (10 ml). Separar el extracto orgánico por medio de una frita hidrófoba y concentrar para dar un aceite de color pardo (740 mg). Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2:98 a 7:93 de metanol:DCM, para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo (577 mg). Disolver de nuevo en isopropanol caliente (12 ml) y añadir una solución de HCl 2 M en éter dietílico (0,8 ml) para cristalizar un sólido de color blanco después de un periodo de reposo. Filtrar y secar al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título (456 mg, 75 %).

%). EM (EN): $m/z = 367 [M+H]^+$.

Ejemplo 122: Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



- 5 Añadir triacetoxiborohidruro sódico (233 mg, 1,1 mmol) a una mezcla agitada de 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (190 mg, 0,74 mmol) y 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxaldehído (137 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). Inactivar después de 4 h mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), hidróxido sódico 2 N (1 ml) y extraer con DCM (10 ml). Separar el extracto orgánico por medio de una frita hidrófoba y concentrar para dar un aceite de color amarillo (321 mg). Purificar usando cromatografía sobre
- 10 gel de sílice, eluyendo con 2:92 a 20:90 de metanol:DCM, para dar la base libre en forma de un aceite incoloro (234 mg). Disolver de nuevo en isopropanol (3 ml) y añadir una solución de HCl 2 M en éter dietílico (0,5 ml) para cristalizar un sólido de color amarillo después de un periodo de reposo. Filtrar y secar al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título (217 mg, 73 %). EM (EN): $m/z = 273 [M+H]^+$.

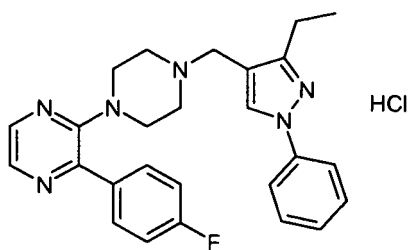
- 15 Los compuestos de los Ejemplos 123-132 se preparan esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 122 usando el aldehído adecuado y triacetoxiborohidruro sódico en tetrahidrofurano.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) $[M+H]^+$
123		Clorhidrato de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	65	353
124		Clorhidrato de 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	88	367
125		Clorhidrato de 4-(1-bencil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	73	429
126		Clorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-4-(1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	24	339

(Continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
127		Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3-fluoro-fenil)- 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	64	367
128		Clorhidrato de 4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	71	349
129		Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	61	349
130		Clorhidrato de 4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3-fluoro-fenil)- 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	48	367

Ejemplo 131: Clorhidrato de 4-(3-etil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

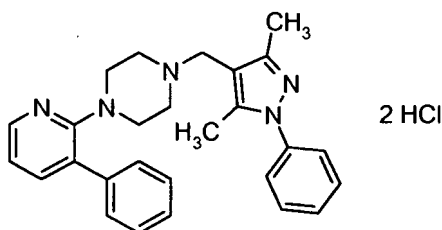


5

Disolver diclorhidrato de 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (400 mg, 1,208 mmol) en metanol y formar la base libre pasando a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol, y concentrar para dar un aceite de color amarillo (320 mg, 100 %). Agitar 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (160 mg, 0,60 mmol) y 3-etil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (120 mg, 0,60 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) a temperatura ambiente durante 10 min. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (152 mg, 0,719 mmol) y agitar reacción durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Verter la mezcla de reacción en bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), extraer con DCM (3 x 20 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar y purificar usando cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 5:95 de de metanol:DCM). Purificar adicionalmente por HPLC de fase inversa de pH alto y concentrar. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (52 mg, 18 %). EM (EN): m/z = 443,2 [M+H]⁺.

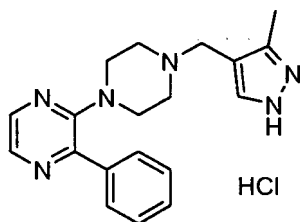
10

15

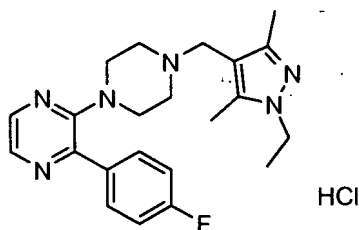
Ejemplo 132: Diclorhidrato de 1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-(3-fenil-piridin-2-il)-piperazina

Añadir ácido acético glacial (81 μ l, 1,38 mmol) a una solución de 1-(3-fenil-piridin-2-il)-piperazina (275 mg, 1,15 mmol) y 3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (276 mg, 1,38 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,17 h. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (365 mg, 1,72 mmol) y enjuagar con tetrahidrofurano (3 ml). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Diluir la mezcla de reacción con éter dietílico y una solución saturada de bicarbonato sódico. Separar las fases y extraer la fase acuosa con éter dietílico. Combinar los extractos de éter dietílico y lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar a presión reducida. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice. Eluir con metanol - DCM para dar la base libre del compuesto del título (370 mg, 76 %) HRMS-FAB (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{30}N_5$, 424,2501; encontrado 424,2531.

Añadir cloruro de acetilo (126 μ l, 1,77 mmol) a etanol (10 ml) y agitar la solución a temperatura ambiente durante 10 min. Disolver esta base libre (375 mg, 0,88 mmol) en éter dietílico y filtrar. Añadir una solución de ácido clorhídrico etanólico a la solución de base libre. Concentrar la mezcla a presión reducida y concentrar dos veces más en éter dietílico. Secar el residuo a presión reducida durante 18 h para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (415 mg, 94 %). HRMS-FAB (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{30}N_5$, 424,2501; encontrado 424,2504.

Ejemplo 133: Clorhidrato de 4-(3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

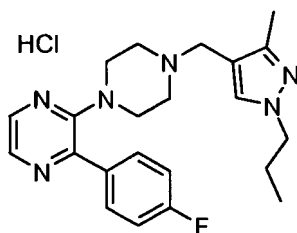
A una suspensión agitada de diclorhidrato de 3'-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,4 g, 1,28 mmol, 1 equiv.) y 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,27 g, 2,45 mmol, 1,92 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml) añadir en una porción triacetoxiborohidruro sódico (0,88 g, 4,15 mmol, 3 equiv.) en forma de un sólido. Agitar la mezcla a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 70 h. Añadir una porción adicional de 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (70 mg, 0,639 mmol, 0,5 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (271 mg, 1,28 mmol, 1 equiv.) y agitar durante 21 h más. Añadir una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (10 ml) y DCM (20 ml) separar y extraer la fase acuosa con DCM (20 ml). Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar. Purificar por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 5 % en DCM, y después metanol al 5-10 % en DCM. Disolver este material (157 mg, 0,47 mmol) en la cantidad mínima de acetonitrilo acuoso al 50 %. Añadir cloruro de hidrógeno acuoso 2 M (235 ml, 0,47 mmol) y liofilizar para dar el compuesto del título (159 mg, 34 %). EM (EN): m/z = 335,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 134: Clorhidrato de 4-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

A una suspensión agitada de diclorhidrato de 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,3 g, 0,906 mmol, 1 equiv.) y 1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (207 mg, 1,36 mmol, 1,5 equiv.) en tetrahidrofurano (10

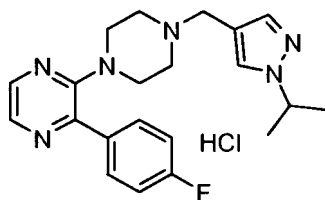
ml), añadir en una porción triacetoxiborohidruro sódico (480 mg, 2,26 mmol, 2,5 equiv.) en forma de un sólido. Agitar la mezcla a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 19 h. Añadir una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (10 ml) y DCM (20 ml), separa y extraer la fase acuosa con DCM (20 ml). Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar. Purificar por HPLC de fase inversa de pH alto. Disolver este material (49 mg, 0,12 mmol), en la cantidad mínima de acetonitrilo acuoso al 50 %. Añadir cloruro de hidrógeno acuoso 2 M (60 μ l, 0,12 mmol) y liofilizar para dar el compuesto del título (58 mg, 15 %). EM (EN): $m/z = 395,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 135: Clorhidrato de 3-(4-fluorofenil)-4-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



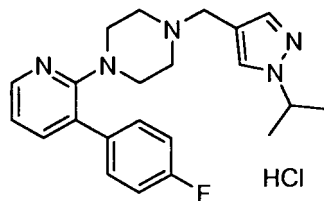
Disolver [3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-4-il)-metanona (0,190 g, 0,465 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Añadir complejo borano 2 M-dimetilsulfóxido (349 μ l, 0,697 mmol). Someter a reflujo a 75 °C durante 18 h. Enfriar a temperatura ambiente e inactivar con metanol. Añadir una solución 5 N de hidróxido sódico (5 ml) y someter a reflujo durante 1,5 h. Enfriar a temperatura ambiente y concentrar a presión reducida. Añadir acetato de etilo y agua, y separar las fases. Extraer la fase acuosa 3 veces con acetato de etilo. Secar los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a presión reducida. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50-100 %/hexanos, después metanol al 10 %/acetato de etilo, para dar la base libre (66 mg, rendimiento del 36 %). Disolver la base libre (0,061 g, 0,156 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (0,008 g, 0,156 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 18 h a temperatura ambiente y concentrar para dar el compuesto del título (67 mg, 100 %). EM (EN): $m/z = 395 [M+H]^+$.

Ejemplo 136: Clorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



Preparar el compuesto del título usando los procedimientos del Ejemplo 135 partiendo de [3'-(4-fluorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-metanona (94 mg, 47 %). Disolver la base libre (0,087 g, 0,229 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (0,012 g, 0,229 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 18 h a temperatura ambiente y concentrar para dar el compuesto del título (94 mg, 99 %). EM (EN): $m/z = 381 [M+H]^+$.

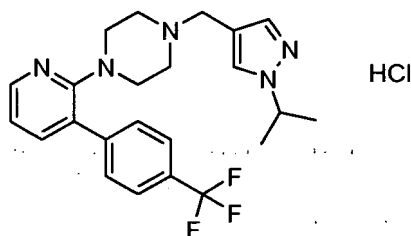
Ejemplo 137: Clorhidrato de 1-[3-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina



Disolver {4-[3-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-metanona (0,280 g, 0,712 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Añadir dimetilsulfuro de borano (2 M en tetrahidrofurano, 0,64 ml, 1,28 mmol) y someter a reflujo la mezcla durante 18 h. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y añadir cuidadosamente una pequeña cantidad de metanol, después hidróxido sódico 2 N (5 ml). Someter a reflujo la mezcla durante 2 h, después enfriar y evaporar los extractos orgánicos. Añadir agua y extraer la mezcla 3 veces con acetato de etilo. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 6:94 de amoníaco 2 M en de

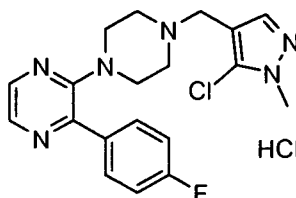
metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un sólido de color blanco. Disolver la base libre en metanol y añadir cloruro de amonio, después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Evaporar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,127 g, 43 %). EM (EN): $m/z = 380 [M+H]^+$.

5 **Ejemplo 138: Clorhidrato de 1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-piperazina**



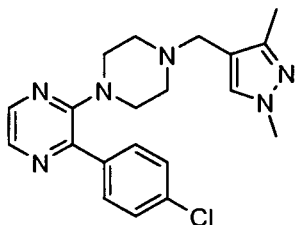
Usar los procedimientos del Ejemplo 137, partiendo de [3'-(4-trifluorometil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-metanona para obtener el compuesto del título (52 %). EM (EN): $m/z = 430 [M+H]^+$.

10 **Ejemplo 139: Clorhidrato de 4-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina**

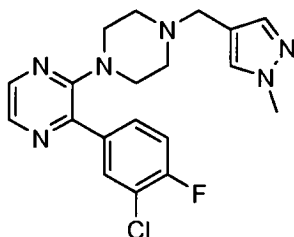


15 A una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1,97 ml, 1,97 mmol), en una atmósfera de nitrógeno, añadir gota a gota una solución de 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,255 g, 0,99 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar durante 30 min, calentar la solución a reflujo, después añadir gota a gota una solución de éster etílico del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (223 mg, 1,18 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) durante 45 min. Después de 30 min, enfriar la reacción a temperatura ambiente y después enfriar a 0 °C. Inactivar cuidadosamente con agua (10 ml), añadir DCM (10 ml) y después pasar a través de un separador de fases. Lavar la fase acuosa dos veces con DCM (10 ml) y pasar a través del separador. Combinar los extractos orgánicos y concentrar, después purificar por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-15 % en cloruro de metileno). Purificar adicionalmente por HPLC de fase inversa para obtener la base libre. Disolver la base libre (59 mg, 0,16 mmol) en la cantidad mínima de acetonitrilo acuoso al 50 %. Añadir HCl acuoso 2 M (80 µl, 0,16 mmol) y liofilizar para dar el compuesto del título (52 mg, 12 %). EM (EN): $m/z = 387,1 [M+H]^+$.

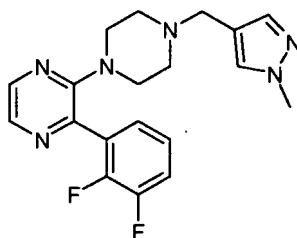
20 **Ejemplo 140: 3'-(4-Cloro-fenil)-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo**



25 Añadir ácido 4-clorobenzenoborónico (64 mg, 0,41 mmol) a una mezcla 3'-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (104 mg, 0,34 mmol), carbonato potásico (113 mg, 0,82 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,002 g, 0,002 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 ml) y agua (1 ml). Purgar con nitrógeno y calentar durante una noche a 110 °C. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (10 ml), extraer con DCM (3 x 20 ml), combinar y purificar usando HPLC de fase inversa de pH alto para dar 3'-(4-cloro-fenil)-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (68 mg, 54,2 %). EM (EN): $m/z = 383 [M+H]^+$.

Ejemplo 141: 3'-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

5 Añadir ácido 3-cloro-4-fluorobencenoborónico (71 mg, 0,41 mmol) a una mezcla de 3'-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (104 mg, 0,34 mmol), carbonato potásico (113 mg, 0,82 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,002 g, 0,002 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 ml) y agua (1 ml). Purgar con nitrógeno y calentar durante una noche a 110 °C. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (10 ml), extraer con DCM (3 x 20 ml), combinar y purificar usando HPLC de fase inversa de pH alto para dar el compuesto del título (76 mg, 57,7 %). EM (EN): m/z = 387 [M+H]⁺.

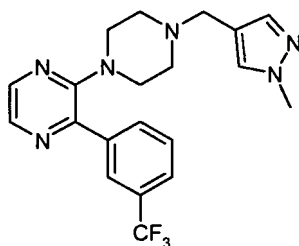
Ejemplo 142: 4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(2,3-difluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

10 Disolver 3'-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (160 mg, 0,55 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4 ml) y agua (2 ml), y purgar con nitrógeno durante 0,5 h. Añadir carbonato potásico (180 mg, 1,30 mmol), después ácido 2,3-difluorobencenoborónico (100 mg, 0,66 mmol) y purgar con nitrógeno durante 0,5 h. Añadir tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,01 g, 0,0086 mmol) y calentar a 110 °C durante 3,25 h. Enfriar a temperatura ambiente y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 30:70 de de metanol:DCM), seguido de HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (52,69 mg, 26 %). EM (EN): m/z = 371 [M+H]⁺.

15

Los compuestos los Ejemplos 143-145 se preparan esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 142 usando el ácido borónico adecuado.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
143		4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(2,5-difluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	26	371
144		4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	50	353
145		4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(2,4-difluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	53	371

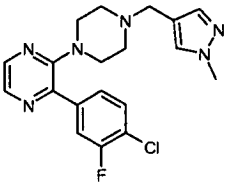
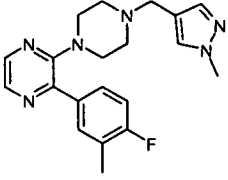
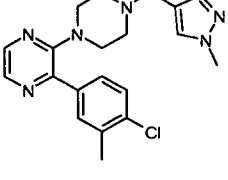
Ejemplo 146: 4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3-trifluorometilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

5 Cargar un tubo para carrusel con ácido 3-trifluorometilbencenoborónico (136 mg, 0,66 mmol),
 3'-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (160 mg, 0,55 mmol) y
 N,N-dimetilacetamida (1 ml). Añadir N,N-dimetilacetamida (3 ml) y carbonato potásico (185 mg, 1,32 mmol) y purgar
 con nitrógeno durante aproximadamente 45 min. Añadir agua (2 ml, purgar con nitrógeno durante 1 h), después
 tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,003 g, 0,0025 mmol) y purgar el recipiente de reacción durante aproximadamente
 30 min. Calentar a 110 °C durante una noche. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua, extraer con DCM (3 x 30
 10 ml) y después concentrar los extractos combinados de DCM. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice,
 seguido de HPLC de fase inversa, para dar el compuesto del título (128 mg, 58 %). EM (EN): m/z = 403,1 [M+H]⁺.

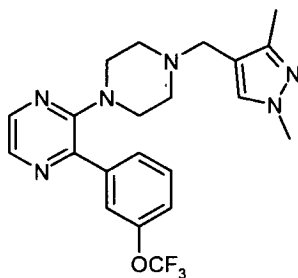
Los compuestos de los Ejemplos 147-154 se preparan esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 146 usando el ácido borónico adecuado y 3'-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
147		4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3,4-difluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	29	371
148		4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3,5-difluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	54	371
149		4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(2-clorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	53	36
150		4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3-clorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	47	369
151		4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-clorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	25	369

(Continuación)

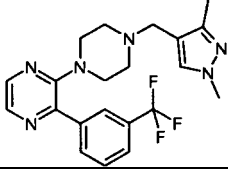
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
152		4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-cloro-3-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	54	387
153		4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluoro-3-metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	56	367
154		4-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-cloro-3-metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	50	383

Ejemplo 155: 4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3-trifluorometoxifenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

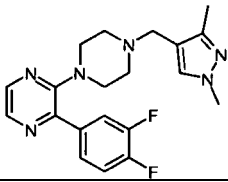
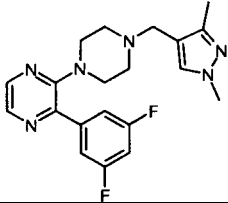
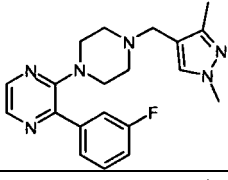
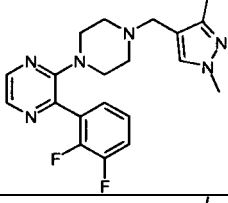
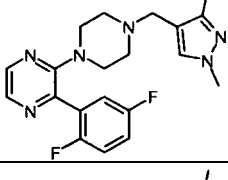
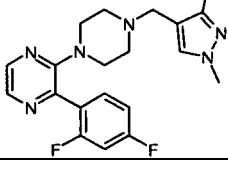


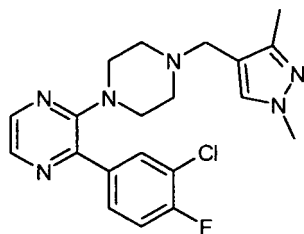
- 5 Cargar un tubo para carrusel con ácido 3-(trifluorometoxi)benzenoborónico (140 mg, 0,68 mmol), 3'-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (173 mg, 0,56 mmol) y N,N-dimetilacetamida (1 ml). Añadir N,N-dimetilacetamida (3 ml) y carbonato potásico (190 mg, 1,35 mmol) y purgar con nitrógeno durante aproximadamente 45 min. Añadir agua (2 ml, purgar con nitrógeno durante 1 h), después tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,004 g, 0,0034 mmol), purgar la reacción durante aproximadamente 30 min y después calentar durante una noche a 110 °C. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua y extraer con DCM (3 x 30 ml).
- 10 Concentrar los extractos de DCM combinados y purificar usando cromatografía sobre gel de sílice seguido de HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,087 g, 30 %). EM (EN): m/z = 433,1 [M+H]⁺.

Los Compuestos de los Ejemplos 156 - 162 se preparan esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 155, usando el ácido borónico adecuado.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
156		4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3-trifluorometilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	44	417

(Continuación)

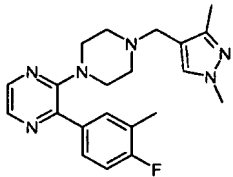
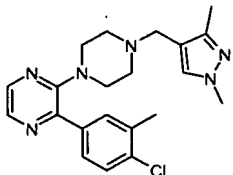
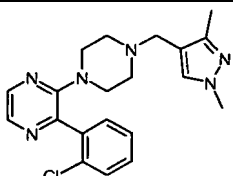
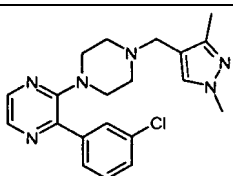
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
157		4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3,4-difluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	38	385
158		4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3,5-difluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	38	385
159		4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	51	367
160		4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(2,3-difluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	9	385
161		4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(2,5-difluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	9	385
162		4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(2,4-difluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	27	385

Ejemplo 163: 4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

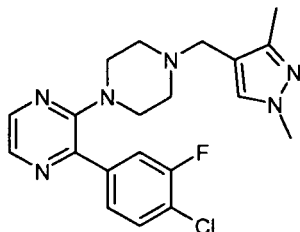
5 Añadir ácido 2-cloro-4-fluorobencenoborónico (71 mg, 0,41 mmol) a una solución purgada con nitrógeno de 3'-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (104 mg, 0,34 mmol) en N,N-dimetilacetamida seca (2 ml) y agua desoxigenada (1 ml). Añadir carbonato potásico (113 mg, 0,82 mmol), después tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,002 g, 0,0017 mmol) y agitar a 110 °C durante una noche. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (10 ml) y extraer con DCM (3 x 20 ml). Concentrar los extractos de DCM combinados y purificar por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,075 g, 20 %). EM (EN): m/z = 401 [M+H]⁺.

10

Los compuestos de los Ejemplos 164-167 pueden prepararse esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 163, usando el ácido borónico adecuado.

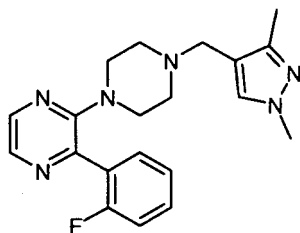
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
164		4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluoro-3-metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	18	381
165		4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-cloro-3-metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	23	397
166		4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(2-clorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	11	383
167		4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3-clorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	41	383

Ejemplo 168: 4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-cloro-3-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



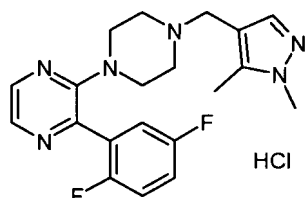
5 Añadir ácido 4-cloro-3-fluorobencenoborónico (125 mg, 0,72 mmol) a una solución purgada con nitrógeno de 3'-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (200 mg, 0,65 mmol) en N,N-dimetilacetamida seca (4 ml) y agua desoxigenada (2 ml). Añadir carbonato potásico (215 mg, 1,72 mmol), después tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,004 g, 0,0035 mmol) y agitar a 110 °C durante 6 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (10 ml) y extraer con DCM (3 x 20 ml). Concentrar los extractos de DCM combinados y purificar por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,036 g, 14 %). EM (EN): m/z = 401 [M+H]⁺

10 **Ejemplo 169: 4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(2-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina**



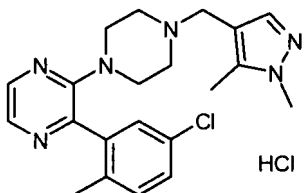
- 5 Añadir ácido 2-fluorobencenoborónico (215 mg, 1,5 mmol) a una solución purgada con nitrógeno de 3'-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (200 mg, 0,65 mmol) en N,N-dimetilacetamida seca (4 ml), agua desoxigenada (2 ml), carbonato potásico (215 mg, 1,72 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,004 g, 0,0035 mmol) y agitar a 110 °C durante 16 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (10 ml) y extraer con DCM (3 x 20 ml). Concentrar los extractos de DCM combinados y purificar por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,130 g, 54 %). EM (EN): m/z = 367 [M+H]⁺.

Ejemplo 170: Clorhidrato de 3'-(2,5-difluoro-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

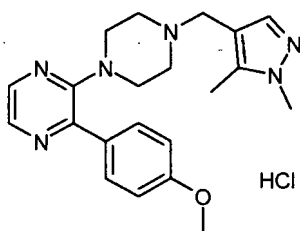


- 10 Disolver 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (153 mg, 0,50 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 ml, purgada con nitrógeno) en una atmósfera de nitrógeno. Añadir carbonato potásico (166 mg, 1,20 mmol), después ácido 2,5-difluorobencenoborónico (95 mg, 0,60 mmol) y purgar con nitrógeno durante 10 min. Añadir agua desoxigenada (1 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,003 g, 0,003 mmol), purgar después con nitrógeno durante 10 min. Calentar a 115 °C durante entre 24 y 42 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (5 ml) y extraer con DCM (4 x 5 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol y eluyendo después con aproximadamente amoníaco 2 M en metanol. Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 10:90 de de metanol:DCM). Purificar adicionalmente por HPLC de fase inversa de pH bajo, seguido de un pase a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2® (lavar con metanol, eluir con amoníaco 7 M en metanol). Concentrar para proporcionar la base libre. Disolver la base libre en acetonitrilo y añadir una solución acuosa 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (25 mg, 12 %). EM (EN): m/z = 385 [M+H]⁺.

Ejemplo 171: Clorhidrato de 3'-(5-Cloro-2-metil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



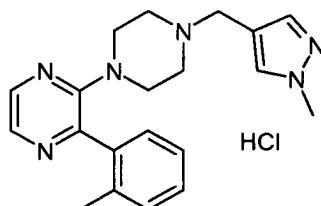
- 25 Disolver 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (307 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 ml). Añadir carbonato potásico (332 mg, 2,40 mmol), después ácido 5-cloro-2-metilbenceno-borónico (204 mg, 1,20 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,012 g, 0,01 mmol), después agua (1 ml) y purgar con nitrógeno durante 30 min. Calentar a 110 °C durante 18 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (5 ml) y extraer con DCM (3 x 5 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 10:90 de de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo. Disolver el aceite en acetonitrilo y añadir una solución acuosa 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar, después purificar por cromatografía SCX-2® (lavar con metanol, eluir con amoníaco 4 M en metanol). Concentrar y purificar adicionalmente por HPLC de fase inversa de pH alto, seguido de un pase a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2® (lavar con metanol, eluir con amoníaco 2 M en metanol) para proporcionar la base libre. Disolver la los cristales de base libre en acetonitrilo y añadir una solución acuosa 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color crema (278 mg, 64 %). EM (EN): m/z = 397 [M+H]⁺.

Ejemplo 172: Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-metoxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Disolver 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (614 mg, 2,0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (20 ml). Añadir carbonato potásico (662 mg, 4,80 mmol), ácido 4-metoxibenceno-borónico (334 mg, 2,40 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,023 g, 0,02 mmol), después agua (10 ml) y purgar con nitrógeno durante 30 min. Calentar a 110 °C durante 6 h, después enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (10 ml) y extraer con DCM (3 x 10 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar por cromatografía SCX-2® (lavar con metanol, eluir con amoníaco 2 M en metanol). Purificar adicionalmente (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 10:90 de de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo. Disolver el aceite en acetonitrilo y añadir una solución acuosa 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo oscuro (754 mg, 92 %). EM (EN): m/z = 379 [M+H]⁺.

Los compuestos de los Ejemplos 173-176 pueden prepararse esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 172, usando el ácido borónico adecuado y 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo o 3'-cloro-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
173		Clorhidrato de 3'-((4-ciclopropilmetoxi-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	86	419
174		Clorhidrato de 1-(4-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-fenil)-etanona	97	391
175		Clorhidrato de 1-(4-(4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-fenil)-etanona	89	405
176		Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-etoxifenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	43	393

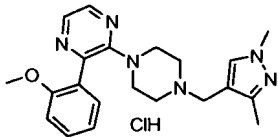
Ejemplo 177: Clorhidrato de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3-(2-metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazina

Añadir una solución de 3'-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinilo (208 mg, 0,7 mmol) en N,N-dimetilacetamida desoxigenada seca (4 ml) a ácido 2-metilfenilborónico (116 mg, 0,85 mmol) y carbonato potásico (236 mg, 1,7 mmol). Añadir agua desoxigenada (1,5 ml) y purgar adicionalmente la mezcla con nitrógeno durante 10 min. Añadir tetraquis(trifenilfosfina) paladio (82 mg, 0,07 mmol) y agitar la mezcla a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Detener la reacción con agua (50 ml) y extraer con DCM (3 x). Lavar los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, separar el extracto orgánico mediante una frita hidrófoba y evaporar a presión reducida para dar un aceite de color pardo (800 mg). Purificar por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 2-8 % en DCM para dar la base libre en forma de un aceite de color ámbar (168 mg). Disolver de nuevo la base libre en IPA (3 ml) y éter dietílico (3 ml), y añadir HCl en éter dietílico (2 M, 0,33 ml) para precipitar un sólido de color amarillo. Secar el sólido a 60 °C a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color amarillo (60 mg, 22 %). EM (EN): m/z = 349 [M+H]⁺.

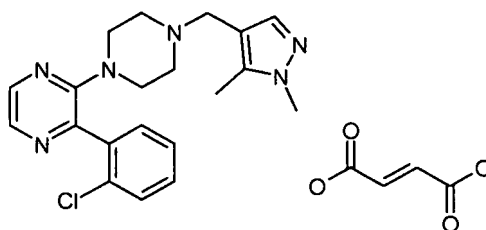
Los compuestos de los Ejemplos 178-183 pueden prepararse esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 177, usando el ácido borónico adecuado y 3'-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinilo o 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinilo.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
178		Clorhidrato de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3-m- tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazina	38	349
179		Clorhidrato de 3'-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-(1-metil- 1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro- 2H-[1,2]-bipirazina	25	367
180		Clorhidrato de 3'-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(1-metil- 1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro- 2H-[1,2]-bipirazina	42	367
181		Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 3'-(4-fluoro-2-metilfenil)-3,4,5,6- tetrahidro-2H-[1,2]-bipirazina	45	381
182		Clorhidrato de 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 3'-(2-trifluorometoxi-fenil)-3,4,5,6- tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinilo	46	433

(Continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
183		Clorhidrato de 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 3'-(2-metoxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro- 2H-[1,2']bipirazinilo	43	379

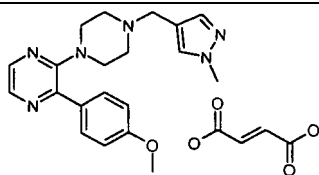
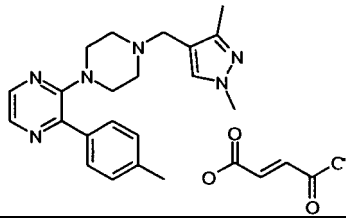
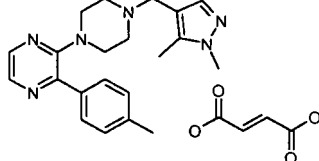
Ejemplo 184: Fumarato de 3'-(2-cloro-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



- 5 Disolver 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (153 mg, 0,50 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 ml, purgada con nitrógeno) en una atmósfera de nitrógeno. Añadir carbonato potásico (166 mg, 1,20 mmol), después ácido 2-clorobencenoborónico (94 mg, 0,60 mmol) y purgar con nitrógeno durante 10 min. Añadir agua desoxigenada (1 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,003 g, 0,003 mmol), purgar después con nitrógeno durante 10 min. Calentar a 115 °C durante 20 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (5 ml) y extraer con DCM (4 x 5 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar por cromatografía SCX-2® (lavar con metanol, eluir con amoniaco 2 M en metanol). Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 10:90 de de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite (140 mg). Disolver el aceite en metanol y añadir ácido fumárico (1,0 equiv.), concentrar y lavar el sólido con éter dietílico y DCM. Someter a ultrasonidos el material con éter dietílico (30 ml), decantar el disolvente y secar en
- 10
- 15 horno de vacío para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color beige (185 mg, 74 %). EM (EN): m/z = 383 [M+H]⁺.

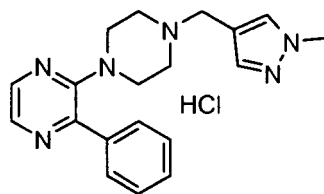
Los compuestos de los Ejemplos 185-192 pueden prepararse esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 184, usando el ácido borónico adecuado y 3'-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina, 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina o 3'-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina.

20

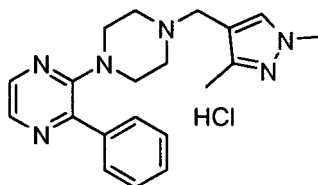
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
185		Fumarato de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 3'-(4-metoxifenil)-3,4,5,6- tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	79	365
186		Fumarato de 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4- metilfenil)- 3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipirazina	80	363
187		Fumarato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4- metilfenil)- 3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipirazina	75	363

(Continuación)

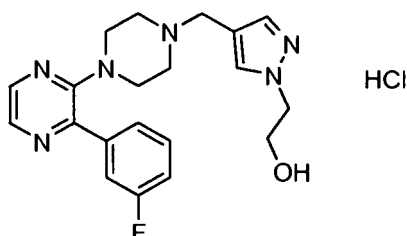
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H] ⁺
188		Fumarato de 3'-(2,3-difluoro-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	64	385
189		Fumarato de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(3,4,5-trifluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	77	389
190		Fumarato de 3-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-benzonitrilo	76	374
191		Fumarato de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina	69	349
192		Fumarato de 3-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-benzonitrilo	55	374

Ejemplo 193: Clorhidrato de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

- 5 Purgar con nitrógeno una mezcla agitada de 3'-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinilo (208 mg, 0,7 mmol), ácido fenilborónico (104 mg, 1,2 equiv.) y carbonato potásico (236 mg, 2,4 equiv.) en N,N-dimetilacetamida (4 ml) y agua (1,5 ml). En una atmósfera de nitrógeno, añadir tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (82 mg, 0,1 equiv.) y calentar a 110 °C durante 4 h. Diluir con agua (1,5 ml) y t-butil metil éter (3,5 ml) y extraer después con DCM (3 x). Lavar los extractos combinados con agua, secar y concentrar la solución para dar un aceite de color amarillo (450 mg). Purificar por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2:98 a 8:92 de metanol:DCM, para dar la base libre en forma de una goma transparente (144 mg). Disolver la base libre en isopropanol (3 ml) y éter dietílico (3 ml), tratar con HCl (0,3 ml, 2 M en éter dietílico). Filtrar para dar el compuesto del título (62 mg, 26 %). EM (ES.): m/z = 335 [M+H]⁺.
- 10

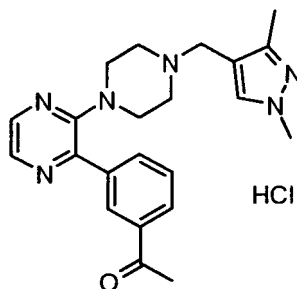
Ejemplo 194: Clorhidrato de 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

- Preparar clorhidrato de 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo, esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 196, usando 3'-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (200 mg, 0,65 mmol) y ácido fenilborónico (96 mg, 1,2 equiv.) a 110 °C durante 20 h. (83 mg). EM (EN): $m/z = 349 [M+H]^+$.

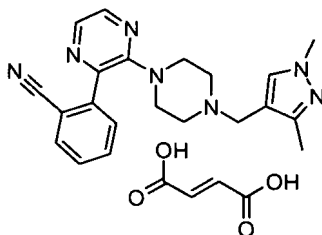
Ejemplo 195: Clorhidrato de 2-[4-(3'-(3-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirazol-1-il]-etanol

- Disolver 2-[4-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirazol-1-il]-etanol (187 mg, 0,579 mmol) en tetrahidrofurano (1,6 ml) y agua (0,8 ml). Añadir carbonato potásico (176 mg, 1,27 mmol), después ácido 3-fluorobencenoborónico (113 mg, 0,811 mmol) y purgar con nitrógeno durante 15 min. Añadir tetrafluoroborato de tri-*n*-butilfosfina (6,7 mg, 0,0231 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (10,5 mg, 0,0115 mmol) y someter a microondas a 150 °C durante 15 min. Enfriar a temperatura ambiente, diluir después con bicarbonato sódico acuoso saturado y extraer 6 veces con acetato de etilo. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar por cromatografía sobre gel de sílice, (eluyendo con 6:94 de amoníaco 2 M en de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo. Disolver el aceite en metanol, añadir cloruro de amonio, después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Evaporar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,177 g, 73 %). EM (EN): $m/z = 383 [M+H]^+$.
- Los compuestos de los Ejemplos 196-198 se preparan esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 195 usando el ácido borónico adecuado y 2-[4-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirazol-1-il]-etanol.

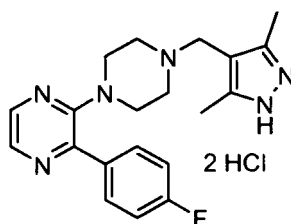
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) $[M+H]^+$
196		Clorhidrato de 2-[4-(3'-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirazol-1-il]-etanol	83	433
197		Clorhidrato de 2-[4-(3'-p-tolil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirazol-1-il]-etanol	70	379
198		Clorhidrato de 2-[4-(3'-fenil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirazol-1-il]-etanol	71	365

Ejemplo 199: Clorhidrato de 1-(3-(3-(4-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)etanona

Cargar un tubo para microondas con 3'-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinilo (0,150 g, 0,490 mmoles), 10 % en mol de enlace polimérico de dicloruro de bis[(difenilfosfinil)metil]-amina paladio (II) (0,032 g, 0,049 mmoles), ácido 3-acetilfenilborónico (0,096 g, 0,588 mmoles), NaHCO_3 (0,182 g, 1,72 mmoles) y 3 ml de MeOH. Cerrar herméticamente el tubo, calentar en el microondas a 140 °C durante 30 min, después enfriar a temperatura ambiente. Verter la mezcla de reacción sobre una columna SCX prelavada con 10 ml de MeOH. Lavar con 10 ml de MeOH y eluir con 20 ml de NH_3 2 N en MeOH. La fracción deseada se evapora para dar un aceite de color pardo. Purificar adicionalmente con cromatografía de fase inversa (CH_3CN isocrático al 22 %/ NH_4HCO_3 0,01 M en agua, 80 ml/min, durante 8 min, en una columna Xterra C¹⁸ de 30 x 75 mm) para proporcionar la base libre en forma de un sólido de color blanco (0,115 g, rendimiento del 60 %, EN^+ (m/z) 391 [M+H]). Disolver la base libre en CH_3CN (5 ml), añadir HCl 1 N en agua (0,294 ml, 0,294 mmoles). Después de 5 min, congelar la solución y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (126 mg, rendimiento cuantitativo, EM EN^+ (m/z) 391 [M+H]⁺).

Ejemplo 200: Ácido 2-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-benzonitril-(E)-but-2-enodioico

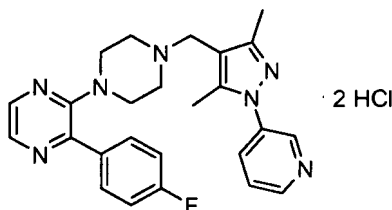
Usando ácido 2-cianofenil borónico y 3'-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo, preparar 2-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-benzamida usando el procedimiento descrito para la preparación de clorhidrato de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo. Obsérvese que la hidrólisis parcial del grupo nitro sucede en las condiciones de reacción de Suzuki. EM (ES.): m/z = 392 [M+H]⁺. Calentar una suspensión agitada de 2-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-benzamida (120 mg, 0,3 mmol), trifenilfosfina (314 mg, 1,2 mmol), tetracloruro de carbono (92 mg, 0,6 mmol) en acetonitrilo seco (1 ml) a 60 °C durante 30 min. Inactivar con metanol (1 ml) y aplicar a un cartucho SCX-2® (10 g). Lavar con metanol, después eluir con amoniaco 2 M en metanol para dar un aceite de color amarillo (167 mg). Purificar por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo 2 M en metanol al 3-8 % en DCM para dar un aceite (59 mg). Disolver en etanol (1 ml) y añadir una solución caliente de ácido fumárico (18 mg) en etanol (1 ml). Después de dejar cristalizar en una atmósfera de éter dietílico, filtrar los cristales de color blanco y al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título (62 mg, 43 %). EM (EN.): m/z = 374 [M+H]⁺.

Ejemplo 201: Diclorhidrato de 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Disolver 4-(1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (1,69 g,

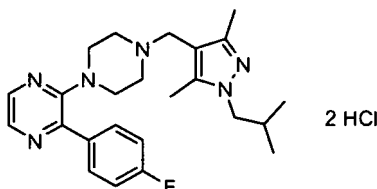
3,70 mmol) en etanol (25 ml) y añadir paladio al 10 % sobre carbono (0,325 g) y formiato amónico (2,334 g, 37,0 mmol). Someter a reflujo la mezcla durante 24 h. Retirar por filtración el catalizador, después añadir más cantidad de paladio sobre carbono (0,325 g) y someter a reflujo durante 24 h más. Retirar el catalizador por filtración, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 9:91 de amoniaco 2 M en de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un sólido de color blanco (0,390 g, 29 %). Disolver la base libre en metanol y añadir cloruro de amonio, después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Concentrar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): $m/z = 367 [M+H]^+$.

Ejemplo 202: Diclorhidrato de 4-(3,5-dimetil-1H-piridin-3-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazina



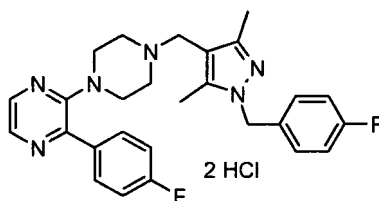
Disolver 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,141 g, 0,385 mmol) y 3-yodopiridina (0,158 g, 0,769 mmol) en un tubo cerrado herméticamente con xilenos (1,5 ml), después añadir complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (I) benceno (11 mg, 0,0192 mmol), 1,10-fenantrolina (69 mg, 0,385 mmol), 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona (4,5 mg, 0,0192 mmol) y carbonato de cesio (138, mg 0,423 mmol). Calentar a 110 °C durante 18 h, después enfriar y diluir con cloruro de amonio acuoso saturado. Extraer la mezcla 3 veces con DCM, secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 de amoniaco 2 M en de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un sólido de color blanco (0,130 g, 76 %). Disolver la base libre en metanol y añadir cloruro de amonio, después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Concentrar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): $m/z = 444 [M+H]^+$.

Ejemplo 203: Diclorhidrato de 3'-(4-fluorofenil)-4-(1-isobutil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

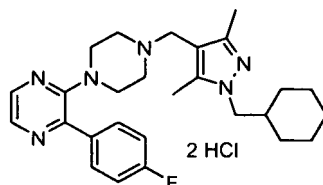


Disolver 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,139, 0,379 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y añadir hidruro sódico (0,018 g, 0,455 mmol). Agitar la mezcla durante 10 min a 25 °C, después enfriar a 0 °C. Añadir gota a gota el 1-bromo-2-metilpropano (0,058 ml, 0,531 mmol), después calentar la mezcla a 25 °C y agitar durante 18 h. Diluir la mezcla con cloruro de amonio saturado y extraer 3 veces con acetato de etilo. Lavar los extractos orgánicos combinados seis veces con cloruro sódico acuoso saturado, secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 6:94 de amoniaco 2 M en de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite incoloro (0,043 g, 27 %). Disolver la base libre en metanol, añadir cloruro de amonio, después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Concentrar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): $m/z = 423 [M+H]^+$.

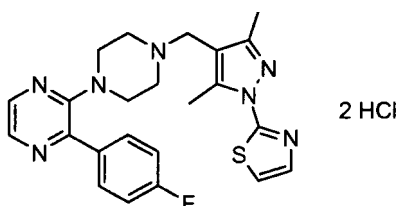
Ejemplo 204: Diclorhidrato de 4-[1-(4-fluorobencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



Preparar el compuesto del título esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 203 usando 1-bromometil-4-fluorobenceno. EM (EN): $m/z = 475 [M+H]^+$.

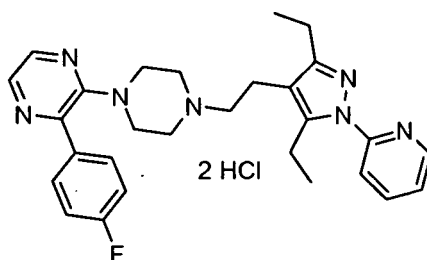
Ejemplo 205: Diclorhidrato de 4-(1-ciclohexilmetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

5 Preparar el compuesto del título esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 204 usando bromometil-ciclohexano. EM (EN): $m/z = 463 [M+H]^+$.

Ejemplo 206: Diclorhidrato de 4-(3,5-dimetil-1-tiazol-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazina

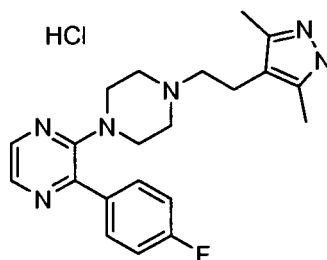
10 Disolver 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,106 g, 0,289 mmol) y 2-bromotiazol (0,052 ml, 0,578 mmol) en un tubo cerrado herméticamente con xilenos (3 ml). Añadir complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (I) benceno (8 mg, 0,0114 mmol), 1,10-fenantrolina (52 mg, 0,289 mmol), 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona (3,4 mg, 0,0114 mmol) y carbonato de cesio (104 mg, 0,318 mmol). Calentar la mezcla a 110 °C durante 44 h, enfriar y diluir con cloruro de amonio saturado. Extraer la mezcla 3 veces con DCM, secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 de amoniaco 2 M en de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un sólido de color blanco (0,088 g, 68 %). Disolver la base libre en metanol y añadir cloruro de amonio, después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Concentrar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): $m/z = 450 [M+H]^+$.

15

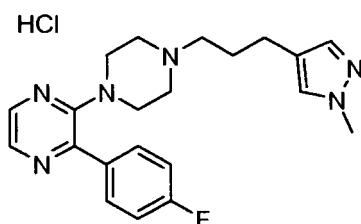
Ejemplo 207: Diclorhidrato de 4-[2-(3,5-dietil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-etil]-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazina

20 Combinar 2-[4-(2-bromoetil)-3,5-dietilpirazol-1-il]-piridina (0,15 g, 0,49 mmol), 3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,12 g, 0,46 mmol), yoduro potásico (0,01 g, 0,05 mmol), carbonato potásico (0,10 g, 0,74 mmol) y acetonitrilo (10 ml), y calentar a reflujo durante 18 h. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Purificar usando cromatografía SCX, seguido de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1:1 de hexanos:acetato de etilo y convertir en la sal diclorhidrato con HCl 1 M en éter dietílico para dar el compuesto del título (0,07 g, 22 %). CL-EM: $m/z = 486,2 [M+H]^+$.

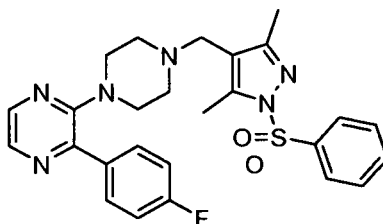
25

Ejemplo 208: Clorhidrato de 4-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

Disolver diclorhidrato de 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,200 g, 0,604 mmol) en acetonitrilo (12 ml). Añadir carbonato potásico (0,334 g, 2,415 mmol), yoduro potásico (0,005 g, 0,030 mmol) y 4-(2-bromo-etil)-3,5-dimetil-1H-pirazol (0,135 g, 0,664 mmol). Calentar la reacción a reflujo durante 14 h en una atmósfera de nitrógeno. Enfriar a temperatura ambiente y filtrar sobre Celite. Concentrar el filtrado al vacío y purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 6:4 de DCM:acetona para proporcionar la base libre en forma de una mezcla. Purificar por cromatografía de fase inversa (43 g, C-18, CH₃CN del 5 al 95 %:TFA acuoso al 1 % durante 20 min.) para proporcionar una mezcla. Purificar por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 0-10 % de cloroformo:metanol para proporcionar 4-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,150 mg). Disolver la base libre (0,150 g, 0,394 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y añadir HCl acuoso 1 N (0,433 ml, 0,433 mmol). Agitar durante 1 h a temperatura ambiente. Retirar los extractos orgánicos y liofilizar para proporcionar el compuesto del título (0,144 g, rendimiento del 77 %). EM (m/z) = 381 [M+H]⁺.

Ejemplo 209: Clorhidrato de 3'-(4-fluoro-fenil)-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-propil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

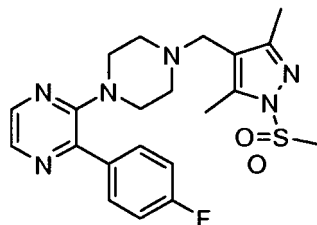
Disolver diclorhidrato de 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,200 g, 0,604 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Añadir carbonato potásico (0,334 g, 2,415 mmol), yoduro potásico (0,005 g, 0,030 mmol) y 4-(3-bromo-propil)-1-metil-1H-pirazol (0,184 g, 0,906 mmol). Calentar la reacción a reflujo durante 14 h en una atmósfera de nitrógeno. Enfriar a temperatura ambiente y repartir entre agua y acetato de etilo. Separar y extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Combinar las porciones orgánicas, secar sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar al vacío. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 19:1 de cloroformo:metanol para proporcionar 3'-(4-fluoro-fenil)-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-propil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,194 g). Disolver en acetonitrilo (1 ml) y añadir HCl acuoso 1 N (0,561 ml, 0,561 mmol). Agitar durante 1 h a temperatura ambiente. Retirar los extractos orgánicos y liofilizar para proporcionar el compuesto del título (0,189 g, rendimiento del 75 %). EM (m/z) = 381 [M+H]⁺.

Ejemplo 210: 4-(1-Benzenesulfonil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

A una solución de 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinilo (0,160 g, 0,4 mmol, 1 equiv.) añadir cloruro de benzenosulfonilo (56 µl, 0,4 mmol), seguido de piridina (1 ml). Calentar a 120 °C con agitación durante 4 h. Añadir agua y extraer 3 veces con acetato de etilo (20 ml), secar (sulfato de magnesio), concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 25:75 a 75:25 de acetato de etilo:DCM). Liofilizar

en una solución al 50 % de acetonitrilo/agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (138 mg, 68 %). EM (EN): $m/z = 507,1$ $[M+H]^+$.

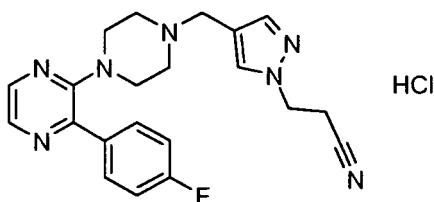
Ejemplo 211: 3'-(4-Fluorofenil)-4-(1-metanosulfonyl-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina



5

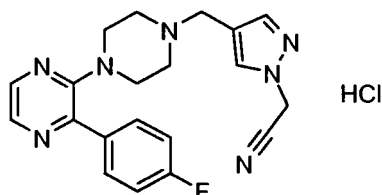
A una solución de 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinilo (0,250 g, 0,7 mmol, 1 equiv.) añadir cloruro de metanosulfonylo (63 μ l, 0,8 mmol), seguido de piridina (2 ml). Agitar a temperatura ambiente durante 3 h, después añadir una porción adicional de cloruro de metanosulfonylo (100 μ l, 1,4 mmol, 2 equiv.). Agitar durante 2 h a temperatura ambiente, después añadir una porción adicional más de cloruro de metanosulfonylo (63 μ l, 0,8 mmol, 1,2 equiv.) y después agitar a temperatura ambiente durante una noche. Añadir agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), separar y extraer la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (10 ml), secar los extractos orgánicos combinados (sulfato de magnesio), concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0:100 a 10:90 de de metanol:DCM), para dar el compuesto del título (207 mg, 66 %). EM (EN): $m/z = 445,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 212: Clorhidrato de 3-{4-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-propionitrilo



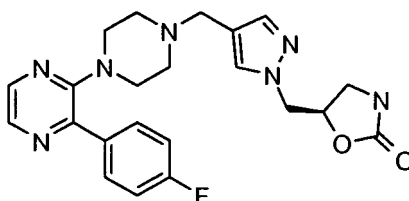
Combinar 3'-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,125 g, 0,369 mmol), 3-bromopropionitrilo (0,059 g, 0,443 mmol) y carbonato potásico (0,076 g, 0,554 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Calentar en un microondas a 150 °C durante 20 min. Enfriar a temperatura ambiente y filtrar, lavando con acetonitrilo. Concentrar, filtrar y purificar por cromatografía sobre gel de sílice (50:50 de hexanos:acetato de etilo, después 0:100 de hexanos:acetato de etilo, después 10:90 de metanol:acetato de etilo) para dar la base libre (0,144 g, 100 %). Disolver la base libre (0,143 g, 0,365 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (0,019 g, 0,365 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 18 h a temperatura ambiente y concentrar para dar el compuesto del título (156 mg, 100 %). EM (EN): $m/z = 392$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 213: Clorhidrato de {4-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-acetonitrilo

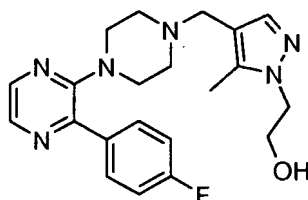


Preparar el compuesto del título esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 212, usando bromoacetonitrilo (14 %). EM (EN): $m/z = 378$ $[M+H]^+$.

30

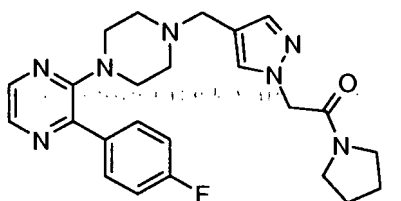
Ejemplo 214: 5-{4-[3'-(4-Fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-ilmetil}-oxazolidin-2-ona

- Combinar 3'-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,125 g, 0,369 mmol), 5-clorometil-2-oxazolidinona (0,060 g, 0,443 mmol) y carbonato potásico (0,077 g, 0,554 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Calentar en un microondas a 145 °C durante 25 min. Añadir 5-clorometil-2-oxazolidinona (0,060 g, 0,443 mmol) y calentar en microondas a 145 °C durante 25 min. Enfriar a temperatura ambiente y filtrar, lavando con acetonitrilo. Concentrar, filtrar y purificar por cromatografía sobre gel de sílice (0:100 de metanol:acetato de etilo, después 10:90 de metanol:acetato de etilo, después 20:80 de metanol:acetato de etilo), para dar la base libre (0,045 g, 28 %). Disolver la base libre (0,043 g, 0,099 mmol) en metanol y añadir una solución de cloruro de amonio (0,005 g, 0,099 mmol) en un volumen mínimo de metanol. Agitar durante 18 h a temperatura ambiente y concentrar para dar el compuesto del título (47 mg, 100 %). EM (EN): m/z = 438 [M+H]⁺.

Ejemplo 215: 2-{4-[3'-(4-Fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-5-metil-pirazol-1-il}-etanol

- Combinar 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,500 g, 1,94 mmol) con éster etílico del ácido (5-metil-pirazol-1-il)-acético (0,416 g, 2,48 mmol) en etanol (8 ml). Añadir ácido acético (801 µl, 14 mmol) y una solución acuosa al 37 % de formaldehído (401 µl). Calentar en un microondas a 120 °C durante 5 h. Añadir ácido acético (801 µl, 14 mmol) y una solución acuosa al 37 % de formaldehído (401 µl). Calentar en un microondas a 120 °C durante 3 h. Concentrar, añadir acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Separar la fase orgánica. Extraer la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, secar (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 a 100:0 de acetato de etilo:hexanos, después 10:90 de metanol:acetato de etilo) para dar éster etílico del ácido {4-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-5-metil-pirazol-1-il}-acético (139 mg, 16 %). EM (EN): m/z = 439 [M+H]⁺.

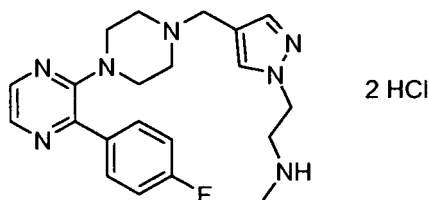
- Disolver este intermedio (0,134 g, 0,306 mmol) en THF (2,7 ml). Enfriar a -42 °C en acetonitrilo/baño de hielo seco. Tratar gota a gota con hidruro de diisobutilaluminio 1 M en tolueno (1,22 ml, 1,22 mmol). Agitar a -42 °C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 2 h. Inactivar con una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio. Añadir acetato de etilo y separar la fase orgánica. Extraer la fase acuosa 3 veces con acetato de etilo. Lavar las fases combinadas con salmuera, secar (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 80:20 a 100:0 de acetato de etilo:hexanos, después 10:90 a 20:80 de metanol:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (37 mg, 31 %). EM (EN): m/z = 397 [M+H]⁺.

Ejemplo 216: 2-{4-[3'-(4-Fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona

- Combinar 3'-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,150 g, 0,443 mmol), 2-cloro-1-pirrolidin-1-il-etanona (0,092 g, 0,621 mmol) y carbonato potásico (0,092 g, 0,665 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Calentar en un microondas a 150 °C durante 25 min. Enfriar a temperatura ambiente y filtrar, lavando con acetonitrilo. Concentrar, filtrar y purificar por cromatografía sobre gel de sílice (de 0:100 de metanol:acetato de etilo a

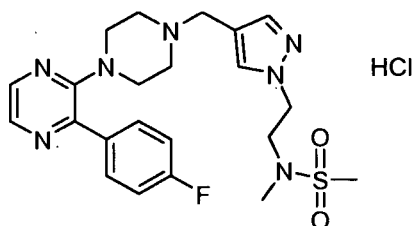
20:80 de metanol:acetato de etilo) para dar la base libre (127 mg, 64 %). Disolver la base libre (0,120 g, 0,268 mmol) en acetonitrilo (300 μ l) y añadir una solución acuosa 1 N de HCl (322 μ l, 0,322 mmol). Agitar durante 0,5 h a temperatura ambiente. Liofilizar para dar el compuesto del título (130 mg, 100 %). EM (EN): $m/z = 450$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 217: Diclorhidrato de (2-{4-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-etil)-metil-amina



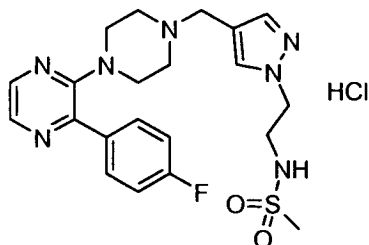
Disolver 3'-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,450 g, 1,33 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y añadir hidróxido sódico sólido (0,186 g, 4,65 mmol). Después de 30 min, añadir clorhidrato de (2-cloro-etil)-metil-amina (0,190 g, 1,46 mmol) y bisulfato de tetrabutilamonio (18 mg, 0,0531 mmol), después someter a reflujo la mezcla durante 20 h. Enfriar y filtrar la mezcla, y después evaporar. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 6:94 de amoniaco 2 N en metanol:DCM para dar un aceite de color amarillo. Disolver el sólido en metanol y añadir cloruro de amonio, después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Evaporar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,139 g, 23 %). EM (EN): $m/z = 396$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 218: Clorhidrato de N-(2-{4-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-etil)-N-metil-metanosulfonamida

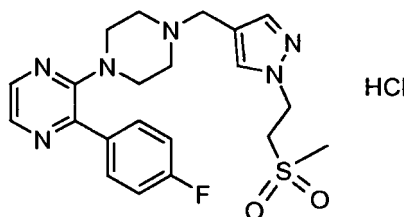


Disolver (2-{4-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-etil)-metil-amina (0,124 g, 0,314 mmol) en DCM (3 ml) con trietilamina (66 μ l, 0,470 mmol). Añadir gota a gota cloruro de metanosulfonilo (26 μ l, 0,329 mmol) en DCM (1 ml). Agitar la mezcla durante 20 h. Diluir con bicarbonato sódico acuoso saturado y después extraer 3 veces con DCM. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 4,5:95,5 de amoniaco 2 M en de metanol:DCM), para dar un aceite de color amarillo. Disolver el aceite en metanol y añadir cloruro de amonio, después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Evaporar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,154 g, 97 %). EM (EN): $m/z = 474$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 219: Clorhidrato de N-(2-{4-[3'-(4-Fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-etil)-N-metil-metanosulfonamida



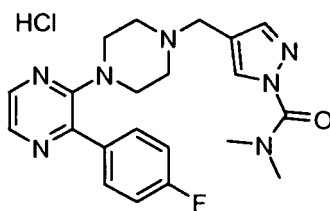
Preparar 2-{4-[3'-(4-Fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-etilamina, usando los procedimientos en el Ejemplo 217, usando clorhidrato de 2-cloro-etilamina (76 %). EM (EN): $m/z = 382$ $[M+H]^+$. Después, usando los procedimientos del Ejemplo 218, convertir el intermedio de etilamina en el compuesto del título (83 %). EM (EN): $m/z = 460$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 220: Clorhidrato de 3'-(4-fluoro-fenil)-4-[1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

5 Disolver 3'-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,192 g, 0,567 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Añadir 1-bromo-2-metanosulfonil-etano (0,375 g, 1,99 mmol) y carbonato potásico (0,118 g, 0,851 mmol) y someter a microondas la mezcla durante 15 min a 150 °C. Diluir con bicarbonato sódico acuoso saturado, después extraer 3 veces con acetato de etilo. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 4,5:95,5 de amoniaco 2 M en de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo. Disolver el aceite en metanol y añadir cloruro de amonio, después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Evaporar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,174 g, 64 %). EM (EN): $m/z = 445 [M+H]^+$.

Los compuestos de los Ejemplos 221-223 se preparan esencialmente como se ha descrito para el Ejemplo 223, usando el cloruro o bromuro adecuado y 3'-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo.

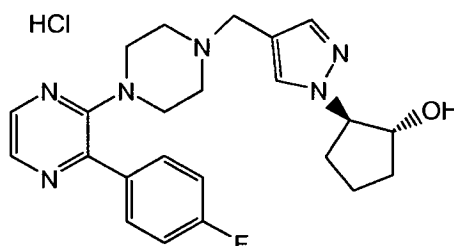
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) $[M+H]^+$
221		Clorhidrato de 4-[1-(2-etanosulfonil-etil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina 2529768	60	459
222		Clorhidrato de N-(2-{4-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-etil)-acetamida	34	424
223		Clorhidrato de 3-{4-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-N,N-dimetil-propionamida	18	438

Ejemplo 224: Clorhidrato de dimetilamida del ácido 4-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-carboxílico

20 Disolver 3'-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,200 g, 0,591 mmol) en DCM (1,6 ml). Añadir trietilamina (115 μ l, 0,827 mmol) y enfriar en un baño de hielo/metanol. Añadir cloruro de dimetilcarbamil (65 μ l, 0,709 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Añadir cloruro de dimetilcarbamil (130 μ l, 1,42 mmol), trietilamina (115 μ l, 0,827 mmol) y DCM (2 ml) y someter a reflujo durante 18 h. Enfriar a temperatura ambiente, concentrar y purificar por cromatografía sobre gel de sílice (0:100 de metanol:acetato de etilo a

10:90 de metanol:acetato de etilo) para dar la base libre (166 mg, 69 %). Disolver la base libre (0,164 g, 0,401 mmol) en acetonitrilo (481 μ l) y añadir HCl acuoso 1 N (481 μ l, 0,481 mmol). Agitar durante 0,5 h a temperatura ambiente. Liofilizar para dar el compuesto del título (150 mg, 84 %). EM (EN): $m/z = 410$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 225: Clorhidrato de (1R,2R)-2-(4-((4-(3-(4-Fluorofenil)pirazin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol

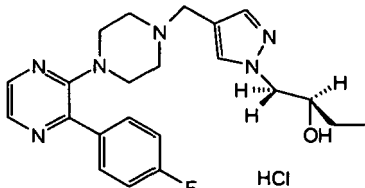
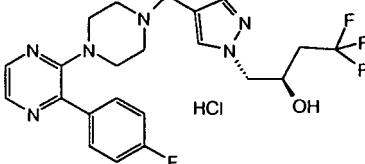
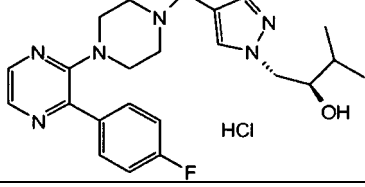
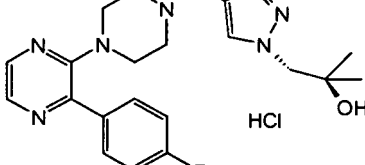


Disolver 2-(4-((1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-fenilpirazina (100 mg, 0,30 mmol) en 1 ml de acetonitrilo en un vial de 7 ml. Añadir cis-1,2-epoxiciclopentano (390 mg, 4,58 mmol), seguido de carbonato de cesio (200 mg, 610 mmol). Añadir una barra de agitación, cerrar el vial herméticamente, calentar y agitar a 90 °C durante 4 h. Al final de este periodo, enfriar la mezcla, añadir cloruro de metileno y filtrar. Lavar el sólido con más cloruro de metileno, combinar los filtrados y pasar a través de un cartucho SCX de 5 g, lavando bien con metanol. Eluir el producto con amoníaco 2 N/metanol y evaporar el disolvente para producir 116 mg (89 %) de la base libre. Convertir la base libre en la sal HCl y liofilizar para obtener el compuesto del título. EM (EN): $m/z = 423$ $[M+H]^+$.

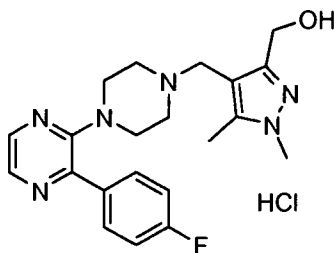
Los compuestos de los Ejemplos 226-234 se obtienen usando los procedimientos del Ejemplo 225 y el epóxido adecuado:

Ej.	Estructura	Nombre	Rendimiento	EM (EN) $[M+H]^+$
226		Clorhidrato de (2S,3S)-3-(4-((4-(3-(4-fluorofenil) pirazin-2-il)piperazin-1-il)metil)- 1H-pirazol-1-il)butan-2-ol	68	411
227		Clorhidrato de (R)-1-fluoro-3-(4-((4-(3-fenilpirazin-2-il)piperazin-1-il) metil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol	50	415
228		Clorhidrato de (2R,3R)-3-(4-((4-(3-(4-fluorofenil) pirazin-2-il)piperazin-1-il)metil)- 1H-pirazol-1-il)butan-2-ol	74	411
229		Clorhidrato de (R)-1-(4-((4-(3-(4-fluorofenil) pirazin-2-il)piperazin-1-il)metil)- 1H-pirazol-1-il)pentan-2-ol	82	425
230		Clorhidrato de (S)-1-(4-((4-(3-(4-fluorofenil) pirazin-2-il)piperazin-1-il)metil)- 1H-pirazol-1-il)butan-2-ol	89	411

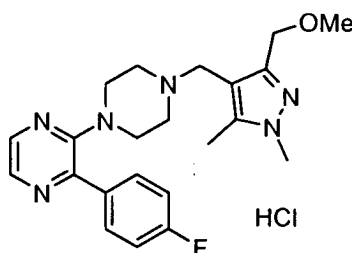
(Continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Rendimiento	EM (EN) [M+H] ⁺
231		Clorhidrato de (R)-1-(4-((4-(3-(4-fluorofenil) pirazin-2-il)piperazin-1-il)metil)- 1H-pirazol-1-il)butan-2-ol	86	411
232		Clorhidrato de (R)-4,4,4-trifluoro-1-(4-((4-(3-(4- fluorofenil)pirazin-2-il)piperazin- 1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol	95	465
233		Clorhidrato de (R)-1-(4-((4-(3-(4-fluorofenil) pirazin-2-il)piperazin-1-il)metil)- 1H-pirazol-1-il)-3-metilbutan-2-ol	72	425
234		Clorhidrato de 1-(4-((4-(3-(4-fluorofenil)pirazin-2- il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol- 1-il)-2-metilpropan-2-ol	96	411

Ejemplo 235: Clorhidrato de {4-[3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-1,5-dimetil-H-pirazol-3-il}-metanol



- 5 Disolver diclorhidrato de 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (120 mg, 0,465 mmol) y (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol (64 mg, 0,511 mmol, 1,1 equiv.) en etanol (2 ml) en un vial para microondas. Añadir ácido acético (150 µl), seguido de la adición gota a gota de formaldehído (125 µl de 37 % en peso, en agua) y tapar. Calentar en un horno microondas a 120 °C durante 1 h. Enfriar la mezcla de reacción y concentrar al vacío. Repartir el residuo entre acetato de etilo y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Separar los extractos orgánicos, lavar con salmuera y secar (sulfato sódico) y evaporar. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice (1:1 a 2:1 de acetona-hexano) para dar la base libre (25 mg, rendimiento del 14 %). Disolver en una cantidad mínima de 1:1 acetonitrilo-agua, añadir HCl 1 M (171 µl, 0,171 mmol) y liofilizar para dar el compuesto del título (25 mg). EM (EN): m/z = 397 [M+H]⁺.
- 10

Ejemplo 236: Clorhidrato de 3'-(4-Fluoro-fenil)-4-(3-metoximetil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazina

Preparar el compuesto del título esencialmente como se ha descrito para el Ejemplo 235, usando (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metoximetiléter y 3'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (14 %). EM (EN): $m/z = 411 [M+H]^+$.

Preparación 1m: Éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico

Cargar un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2 l con 2,3-dicloropirazina (78,7 g, 0,532 mol), éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (100 g, 0,537 mol), carbonato potásico (88,2 g, 0,638 mol), seguido de N,N-dimetilacetamida (0,780 l) y calentar la suspensión resultante a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno con agitación vigorosa. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (0,390 l) y metil t-butil éter (0,390 l), y agitar la mezcla durante 60 min. Detener la agitación y separar las fases. Lavar la fase orgánica con agua (2 x 200 ml), secar sobre $MgSO_4$, filtrar y concentrar para dar 145 g de éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico en forma de un jarabe amarillo (rendimiento del 91 %). RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm- 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,40 (n, 4H), 1,48 (s, 9H).

Preparación 2m: 3'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

Añadir HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) a éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (6,80 g, 22,76 mmol). Añadir 1,4-dioxano (40 ml) y someter la reacción a ultrasonidos, después agitar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Añadir más cantidad de HCl en 1,4-dioxano (40 ml) y agitar durante 1 h. Añadir cloroformo (400 ml), lavar con hidróxido sódico 2 N (200 ml), cloruro sódico ac. saturado (100 ml), secar (sulfato de magnesio) y concentrar para dar 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un aceite de color amarillo se cristaliza después de un periodo de reposo para dar un sólido (4,0 g, 88 %). EM (EN): $m/z = 199,1 [M+H]^+$.

Preparación 3m: Diclorhidrato de 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

A éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (3,00 g, 10,0 mmol, 1 equiv.), añadir una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (100 ml, 400 mmol, 40 equiv.) y agitar a temperatura ambiente durante 3 h. Filtrar el precipitado y lavar con éter dietílico. Secar el polvo en un horno de vacío durante una noche para dar diclorhidrato de 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un polvo de color amarillo pálido (2,11 g, 78 %). EM (EN): $m/z = 199 [M+H]^+$.

Preparación 4m: 3'-Cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

Cargar un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2 l con 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (39 g, 0,196 mol), 1,2-dicloroetano (780 ml), seguido de 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (25,5 g, 0,206 mol) y agitar durante 15 min en una atmósfera de nitrógeno con agitación vigorosa. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (45,77 g, 215 mmol) en tres porciones, durante 10 min aparte. Añadir lentamente metanol (100 ml), agitar durante 20 min y después concentrar para dar una espuma de color blanco. Disolver la espuma en cloruro de metileno y añadir a un lecho de sílice de 1 kg. Eluir el producto con 5-10 % de alcohol isopropílico/DCM y concentrar las fracciones que contienen el producto para dar 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un aceite de color amarillo (37 g, 60 %). EM (EN): $m/z = 307,0 [M+H]^+$.

Preparación 5m: Clorhidrato de 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

Cargar un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2 l con metanol (95 ml), enfriar a 2 °C y añadir gota a gota, lentamente, cloruro de acetilo (7,62 ml, 0,107 mol) en una atmósfera de nitrógeno. En un matraz de 3 bocas y 1 l separado, disolver 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (36,5 g, 0,107 mol) en tolueno (365 ml). Añadir esta solución a la solución metanólica de HCl en una porción. Agitar vigorosamente durante 1 h y concentrar a la mitad del volumen y filtrar para dar clorhidrato de 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un sólido de color blanco (25,5 g, 87 %). EM (EN): $m/z = 307,0 [M+H]^+$.

Preparación 6m: 3'-Cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

Disolver 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (3,43 g, 17,3 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Añadir 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,244 g, 20,38 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml), agitar durante 10 min a temperatura ambiente, añadir triacetoxiborohidruro sódico (4,32 g, 20,4 mmol), someter la reacción a ultrasonidos y agitar durante 6 h a temperatura ambiente. Añadir hidrogenocarbonato sódico ac. saturado (100 ml), después hidróxido sódico 2 N (10 ml) a la mezcla y extraer con DCM (2 x 200 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 8:92 de de metanol:DCM), para dar 3'-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un sólido cristalino (5,21 g, 92 %). EM (EN): m/z = 293,1 [M+H]⁺.

Preparación 7m: 3'-Cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

A una solución de 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (3 g, 15,1 mmol, 1 equiv.) y 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,0 g, 16,6 mmol, 1,1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (75 ml), añadir triacetoxiborohidruro sódico (4,8 g, 22,6 mmol, 1,5 equiv.) y agitar a temperatura ambiente durante el fin de semana. Añadir hidróxido sódico 2 N (100 ml), separar las fases, extraer la fase ac. dos veces con DCM (75 ml), secar (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 10:90 de de metanol:DCM). Combinar únicamente las fracciones que contienen el componente principal y concentrar para dar 3'-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un aceite viscoso de color amarillo (2,14 g, 46 %). Combinar todas las demás fracciones que contienen el componente principal más impurezas, concentrar y después repetir la etapa de cromatografía para recuperar material adicional (1,6 g, 35 %, rendimiento total 81 %). EM (EN): m/z = 307,1 [M+H]⁺.

Preparación 8m: 3'-Cloro-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

A una suspensión de diclorhidrato de 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (2,11 g, 7,77 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml), añadir 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,61 g, 11,65 mmol, 1,5 equiv.). Agitar durante 10 min y añadir triacetoxiborohidruro sódico (4,20 g, 19,40 mmol, 2,5 equiv.) en una porción. Agitar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h, después añadir más cantidad de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,50 g, 3,6 mmol, 0,47 equiv.). Agitar durante 30 min, añadir lentamente hidrogenocarbonato sódico ac. saturado (100 ml) y después extraer con DCM (3 x 50 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2:98 a 5:95 de de metanol:DCM), para dar 3'-cloro-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un polvo de color blanco (2,468 g, 98 %). EM (EN): m/z = 321 [M+H]⁺.

Preparación 9m: 3'-Cloro-4-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

Agitar juntos 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (1,6 g, 8,43 mmol) y 1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,17 g, 12,6 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a temperatura ambiente durante 15 min, en una atmósfera de nitrógeno. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (2,68 g, 12,6 mmol) y agitar la reacción durante 1 h. Inactivar la mezcla de reacción con bicarbonato sódico ac. saturado (50 ml), después extraer con DCM (3 x 50 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 de de metanol:DCM) y concentrar todas las fracciones que contengan el producto. Pasar la mezcla a través de una columna CBA para retener el producto, lavar con metanol y después eluir con amoníaco 2 M en metanol. Evaporar la solución de amoníaco metanol y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 después 5:95 de de metanol:DCM). Concentrar, lavar con éter dietílico y secar en horno de vacío para dar 3'-cloro-4-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un polvo de color pardo (2,25 g, 76 %). EM (EN): m/z = 355 [M+H]⁺.

Preparación 10m: 3'-Cloro-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

Agitar juntos 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (1,6 g, 8,43 mmol) y 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,35 g, 12,6 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a temperatura ambiente durante 15 min, en una atmósfera de nitrógeno. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (2,68 g, 12,6 mmol) y agitar la reacción durante 1 h. Inactivar la mezcla de reacción con bicarbonato sódico ac. saturado (50 ml), después extraer con DCM (3 x 50 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 de de metanol:DCM) y concentrar todas las fracciones que contengan el producto. Pasar la mezcla a través de una columna de CBA para retener el producto, lavar con metanol y después eluir con amoníaco 2 M en metanol. Recristalizar en etanol caliente y secar en horno de vacío para dar 3'-cloro-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de cristales de color blanco (2,08 g, 65 %). EM (EN): m/z = 369 [M+H]⁺.

Preparación 11m: 2-[4-(3'-Cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirazol-1-il]-etanol

A una solución de 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,789 g, 4,01 mmol) y 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,562 g, 4,01 mmol) en 1,2-dicloroetano (35 ml), añadir triacetoxiborohidruro sódico (1,28 g, 6,02 mmol) y ácido acético (0,382 ml), y agitar a temperatura ambiente durante 20 h. Añadir bicarbonato sódico ac. saturado, separar las fases, extraer la fase ac. dos veces con DCM, secar (sulfato sódico), filtrar y concentrar. Purificar usando

cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 6:94 de metanol (con amoniaco 2 N):DCM para dar 2-[4-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirazol-1-il]-etanol en forma de un aceite de color amarillo (1,16 g, 90 %). EM (EN): m/z = 323 [M+H]⁺.

Preparación 12m: 3'-Cloro-4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

- 5 Disolver 1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,92 g, 21,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (184 ml). Añadir diclorhidrato de 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (4,97 g, 18,3 mmol), trietilamina (5,9 ml, 42,3 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (6,72 g, 31,7 mmol) y ácido acético (1,98 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Añadir bicarbonato sódico ac. saturado y extraer cuatro veces con DCM. Secar las fases orgánicas combinadas (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 a 100:0 de acetato de etilo:hexanos después 10:90 a 20:80 de metanol:acetato de etilo) para dar 3'-cloro-4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (5,2 g, 88 %). EM (EN): m/z = 321 [M+H]⁺.
- 10

Preparación 13m: 3'-Cloro-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

- 15 Disolver diclorhidrato de 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,500 g, 1,84 mmol) en 1,2-dicloroetano (19 ml). Añadir 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,396 g, 2,13 mmol), trietilamina (594 µl, 4,26 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (0,677 g, 3,20 mmol) y ácido acético (200 µl) y agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Añadir bicarbonato sódico ac. saturado y extraer cuatro veces con DCM. Secar las fases orgánicas combinadas (sulfato de magnesio), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 100:0 de acetato de etilo:hexanos) para dar 3'-cloro-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (597 mg, 88 %) EM (EN): m/z = 369 [M+H]⁺.
- 20

Preparación 14m: 3'-Cloro-4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

- 25 Combinar diclorhidrato de 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (2,21 g, 8,18 mmol), 1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,3 g, 9,40 mmol) y trietilamina (1,31 ml, 9,40 mmol) en dicloroetano (50 ml). Añadir ácido acético glacial (0,85 ml), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (2,99 g, 14,1 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 20 h. Diluir con bicarbonato sódico ac. saturado y después extraer tres veces usando DCM. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 4,5:95,5 de metanol (con amoniaco 2 M):DCM), para dar 3'-cloro-4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un aceite de color amarillo (1,702 g, 65 %). EM (EN): m/z = 321 [M+H]⁺.

Preparación 15m: 3'-Cloro-4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

- 30 Agitar juntos 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (2,00 g, 10,07 mmol) y 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,25 g, 12,08 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 min, en una atmósfera de nitrógeno. Añadir triacetoxiborohidruro sódico (3,20 g, 15,10 mmol) y agitar la reacción durante 1 h. Inactivar la mezcla de reacción con bicarbonato sódico ac. saturado (30 ml), después extraer con DCM (3 x 20 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 5:95 de metanol:DCM). Concentrar y secar en un horno de vacío para dar la base libre en forma de un aceite de color pardo (3,585 g, 96,5 %). EM (EN): m/z = 369 [M+H]⁺.
- 35

Preparación 16m: 3'-Cloro-4-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

- 40 Preparar 3'-cloro-4-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo esencialmente como se ha descrito para 3'-cloro-4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (3,313 g, 86 %). EM (EN): m/z = 383 [M+H]⁺.

Preparación 17m: [2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanol

- 45 Agitar juntos bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (336 mg, 0,585 mmol) y triciclohexilfosfina (383 mg, 1,37 mmol) en N,N-dimetilacetamida (30 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min. Añadir (4-bromo-2-fluoro-fenil)-metanol (4,00 g, 19,5 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (5,20 g, 20,5 mmol) y acetato potásico (2,87 g, 29,3 mmol) y agitar a 80 °C durante 18 h. Enfriar la reacción a temperatura ambiente, diluir con agua (100 ml), después extraer con acetato de etilo (2 x 50 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar. Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 de acetato de etilo:isohexano), para dar [2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanol en forma de un sólido de color amarillo (4,079 g, 83 %). EM (EN): m/z = 275 [M+Na]⁺.

- 50 Preparación 18m: 2-Metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propionitrilo

Disolver [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetoniitrilo (2,43 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a temperatura ambiente. Añadir hidruro sódico (dispersión en aceite al 60 % en peso, 1,6 g, 40,0 mmol), agitar la reacción durante 90 min, después añadir yoduro de metilo (2,01 ml, 40,0 mmol). Agitar la reacción durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Detener con agua y reducir el disolvente al vacío. Añadir agua (20 ml), extraer con DCM (5

x 20 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit® y concentrar. Añadir agua (20 ml), filtrar y secar en horno de vacío durante una noche para dar 2-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propionitrilo en forma de cristales (340 mg, 12 %). CG-EM: m/z = 271 [M⁺].

Preparación 19m: 5-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol

- 5 Añadir 5-(4-bromofenil)-1,3-oxazol (21,78 mmol, 4,88 g) a 1,4-dioxano (80 ml), después añadir 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (26,14 mmol, 6,64 g), acetato potásico (65,34 mmol, 6,41 g), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,09 mmol, 603,74 mg) y cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (1,09 mmol, 889,34 mg). Someter a reflujo a 80 °C durante 24 h. Verter la reacción sobre hidróxido sódico 2 M (aproximadamente 50 ml) y acetato de etilo (aproximadamente 100 ml), filtrar a través de Celite, separa los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar al vacío para dar un sólido de color negro. Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 de acetato de etilo:hexano) para dar 5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol en forma de un sólido de color blanco (1,90 g; rendimiento del 32 %). EM (EN): m/z = 272 [M+H]⁺.

Preparación 20m: 2-[4-(1-Metoxi-etil)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

- 15 1-Bromo-4-(1-metoxi-etil)-benceno: Disolver 1-(4-bromo-fenil)-etanol (0,79 ml, 6,62 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (7 ml), a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Añadir hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 397 mg, 9,93 mmol), agitar la reacción durante 30 min, después añadir yoduro de metilo (0,50 ml, 7,94 mmol) y agitar la reacción durante 23 h más, en una atmósfera de nitrógeno. Detener con agua (30 ml), extraer con DCM (3 x 30 ml), pasar a través de un IST Phase Separator Frit® y concentrar. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 de acetato de etilo:isohexano para dar 1-bromo-4-(1-metoxi-etil)-benceno en forma de un aceite transparente (1,39 g, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 4,25(c, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,40 (d, 3H).

- 25 2-[4-(1-Metoxi-etil)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano: Agitar juntos 1-bromo-4-(1-metoxi-etil)-benceno (1,39 g, 6,46 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (1,80 g, 7,11 mmol), acetato potásico (1,90 g, 19,38 mmol) y acetato de paladio (87 mg, 0,39 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (25 ml). Desgasificar la reacción durante 20 min, después calentar a 85 °C durante 40 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (100 ml) y extraer con DCM (3 x 50 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 de acetato de etilo:isohexano) para dar un polvo de color blanco (400 mg, rendimiento del 24 %). EM (EN): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 4,30 (c, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,42 (d, 3H).

Preparación 21m: 2-[4-(2-Metoxi-etil)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

- 35 2-Bromo-4-(1-metoxi-etil)-benceno: Disolver 2-(4-bromo-fenil)-etanol (0,98 ml, 7,0 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (7 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Añadir hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 420 mg, 10,5 mmol), agitar la reacción durante 1 h, después añadir yoduro de metilo (0,52 ml, 8,4 mmol) y agitar la reacción durante 66 h más en una atmósfera de nitrógeno. Detener con agua (20 ml), extraer con DCM (3 x 30 ml), pasar a través de un IST Phase Separator Frit® y concentrar. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 de acetato de etilo:isohexano para dar 2-bromo-4-(1-metoxi-etil)-benceno en forma de un aceite transparente (1,211 g, 80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,4 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,8 (t, 2H).

- 40 2-[4-(2-Metoxi-etil)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano: Agitar juntos 2-bromo-4-(2-metoxi-etil)-benceno (1,21 g, 5,63 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (1,57 g, 6,19 mmol), acetato potásico (1,66 g, 16,89 mmol) y acetato de paladio (76 mg, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (25 ml). Desgasificar la reacción durante 20 min, después calentar a 85 °C durante 40 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (100 ml) y DCM (20 ml). Extraer con DCM (3 x 50 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frite®. Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 de acetato de etilo:isohexano) para dar un aceite transparente (274 mg, rendimiento del 19 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,74 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,89 (t, 2H), 1,33 (s, 12H).

Preparación 22m: 2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida

- 50 2-(4-Bromo-fenil)-acetamida: Añadir cloruro de 2-(4-bromo-fenil)-acetilo (1,00 g, 4,28 mmol) a una solución de amoniaco en dioxano (0,5 M, 15 ml) a temperatura ambiente. Agitar durante 30 min, después inactivar con agua. Extraer con DCM (10 ml), pasar a través de un IST Phase Separator Frit® y concentrar hasta que aparezca un precipitado. Recoger el precipitado por filtración, lavar el polvo con DCM, después disolver en metanol, filtrar y concentrar para dar un polvo de color blanco (1,0 g, 109 %). RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 7,48 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,50 (s, 2H).

- 55 2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida: Agitar juntos bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (74 mg, 0,13 mmol) y triciclohexilfosfina (84 mg, 0,30 mmol) en dioxano (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min. Añadir 2-(4-bromo-fenil)-acetamida (4,28 mmol),

4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (1,96 g, 4,71 mmol) y acetato potásico (630 mg, 6,42 mmol), y agitar a 80 °C durante 17 h. Enfriar la reacción a temperatura ambiente, verter en salmuera (50 ml) y extraer en DCM (3 x 20 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0: 100 a 20:80, después 50:50 a 100:0 de acetato de etilo:isohexano), para dar el producto en forma de un polvo de color blanquecino (464 mg, 42 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 5,48 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,34 (s, 12H).

Preparación 23m: 1-(2-Hidroxietil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Combinar 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,110 g, 1,14 mmol), 2-bromoetanol (0,172 g, 1,37 mmol) y carbonato potásico (0,236 g, 1,71 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Calentar en un microondas a 150 °C durante 20 min. Enfriar a temperatura ambiente y filtrar, lavando con acetonitrilo. Concentrar el filtrado para dar 1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,155 g, 97 %). CG-EM: m/z = 140 [M⁺].

Preparación 24m: Éster terc-butílico del ácido 3'-(4-hidroximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico

Disolver éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (1,29 g, 4,35 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y agua (6 ml). Añadir carbonato potásico (1,32 g, 9,56 mmol), después ácido 4-hidroximetilbencenoborónico (0,924 g, 6,08 mmol) y desgasificar con nitrógeno durante 15 min. Añadir tetrafluoroborato de tri-n-butilfosfina (50 mg, 0,174 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (80 mg, 0,0869 mmol), y someter a reflujo durante 20 h. Enfriar a temperatura ambiente, diluir después con bicarbonato sódico ac. saturado y extraer 3 veces con acetato de etilo. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 3:97 de metanol (con amoníaco 2 M):DCM), para dar un aceite de color amarillo. Disolver el aceite en metanol y añadir cloruro de amonio, después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Evaporar la solución para dar éster terc-butílico del ácido 3'-(4-hidroximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico en forma de un semisólido de color amarillo (0,565 g, 35 %). EM (EN): m/z = 371 [M+H]⁺.

Preparación 25m: [4-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-fenil]-metanol

Disolver éster terc-butílico del ácido 3'-(4-hidroximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (0,560 g, 1,51 mmol) en DCM (10 ml), añadir ácido trifluoroacético (2 ml) y dejar la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante seis h. Evaporar la solución, diluir después con DCM y lavar con bicarbonato sódico saturado. Secar los extractos orgánicos sobre sulfato sódico, después filtrar y evaporar. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice (eluyendo con 8:92 de metanol (con amoníaco 2 M):DCM), para dar [4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-fenil]-metanol en forma de un sólido de color amarillo (340 mg, 83 %). EM (EN): m/z = 271 [M+H]⁺.

Preparación 26m: Diclorhidrato de [4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-fenil]-metanol

Disolver éster terc-butílico del ácido 3'-(4-hidroximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (2,76 g, 7,45 mmol) en DCM (25 ml), añadir ácido trifluoroacético (5 ml) y dejar la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante seis h. Evaporar la solución, diluir después con DCM y lavar con bicarbonato sódico saturado. Secar los extractos orgánicos sobre sulfato sódico, después filtrar y evaporar. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice (eluyendo con 8:92 de metanol (con amoníaco 2 M):DCM), después disolver el sólido en metanol y añadir cloruro de amonio, después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Evaporar la solución para dar diclorhidrato de [4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-fenil]-metanol en forma de un sólido de color blanco (1,303 g, 65 %). EM (EN): m/z = 271 [M+H]⁺.

Preparación 27m: Diclorhidrato de 3'-(4-metoximetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

Éster terc-butílico del ácido 3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico.

Disolver éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (1,00 g, 3,26 mmol) en N,N-dimetilacetamida (15 ml). Añadir carbonato potásico (1,29 g, 9,36 mmol), ácido 4-metoximetilbencenoborónico (649 mg, 3,90 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0225 g, 0,034 mmol), después agua (5 ml) y desgasificar con nitrógeno durante 30 min. Calentar a 110 °C durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (20 ml) y extraer con DCM (3 x 20 ml). Combinar los extractos de DCM y pasar a través de un IST Phase Separator Frit® y concentrar. Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 20:80 de acetato de etilo:isohexano), para dar éster terc-butílico del ácido 3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo (1,32 g, 105 %). EM (EN): m/z = 385 [M+H]⁺.

Diclorhidrato de 3'-(4-Metoximetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

Suspender éster terc-butílico del ácido 3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (1,3 g, 3,26 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Añadir HCl en dioxano (4 M, 10 ml), agitar durante 2 h, después retirar por filtración el sólido de color amarillo. Lavar con dioxano, después éter dietílico, para dar diclorhidrato de 3'-(4-metoximetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un sólido de color amarillo (935 mg, 80 %). EM (EN): m/z = 285 [M+H]⁺.

Preparación 28m: 1-{4-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-etanona

Disolver 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (921 mg, 3,0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (6 ml) y carbonato potásico (996 mg, 7,2 mmol), ácido 4-acetilbenceno borónico (590 mg, 3,6 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0174 g, 0,015 mmol) y después agua (3 ml). Calentar a 120 °C durante 17 h, después enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (15 ml) y extraer con DCM (3 x 20 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol y después eluyendo con amoníaco 3,5 M en metanol. Purificar adicionalmente (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 20:80 de metanol:DCM), para dar 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinil-3'-il]-fenil}-etanona en forma de un polvo de color amarillo (1,135 g, 97 %). EM (EN): m/z = 391 [M+H]⁺.

Preparación 29m: Ácido 3-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-propiónico

Agitar juntos 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (921 mg, 3,00 mmol), ácido [4-(2-etoxicarboniletil)benceno]borónico (994 mg, 3,6 mmol), carbonato potásico (996 mg, 7,2 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0174 g, 0,015 mmol) y agua (3 ml) en N,N-dimetilacetamida (6 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. Desgasificar durante 10 min, después calentar a 120 °C durante 20 h. Cargar en una columna SCX-2, eluir con amoníaco 2 M en metanol y purificar usando cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 15:85 a 30:70 de metanol:DCM). Concentrar para dar ácido 3-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-propiónico en forma de un polvo (1,01 g, 80 %). EM (EN): m/z = 421 [M+H]⁺.

Preparación 30m: 4-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenol

Agitar juntos 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (920 mg, 3,00 mmol), ácido 4-(hidroxi)benceno borónico (497 mg, 3,6 mmol), carbonato potásico (996 mg, 7,2 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,018 g, 0,015 mmol) y agua (6 ml) en N,N-dimetilacetamida (12 ml) a 120 °C durante 5 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (20 ml), extraer con DCM (3 x 30 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Purificar usando cromatografía SCX, eluyendo con amoníaco 2,5 M en metanol y purificar adicionalmente usando cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 5:95 a 15:85 de metanol:DCM). Concentrar y secar en un horno de vacío durante una noche para dar 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenol en forma de un polvo amarillo claro (936 mg, 86 %). EM (EN): m/z = 365 [M+H].

Preparación 31m: Diclorhidrato de 3'-(4-Clorometil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinilo

Disolver {4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol (1,00 g, 2,64 mmol) en DCM (60 ml). Añadir cloruro de tionilo (6 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Concentrar al vacío para dar diclorhidrato de 3'-(4-clorometil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un sólido de color amarillo (1,20 g, 100 %). EM (EN): m/z = 397 [M+H]⁺.

Preparación 32m: 3-Etil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Añadir ácido acético (1,00 ml, 17,45 mmol) y fenil hidrazina (1,98 ml, 20,00 mmol) a una solución de 2-butanona (2,15 ml, 24,00 mmol) en etanol (90 ml) a temperatura ambiente. Agitar la reacción durante 1 h, después retirar los disolventes al vacío para dar N-[1-metil-prop-(E)-ilideno]-N'-fenil-hidrazina en forma de un aceite de color naranja en bruto (3,21 g, 99 %). EM (EN): m/z = 163 [M+H]⁺.

A una solución enfriada con hielo de N,N-dimetilformamida (4,59 ml, 59,36 mmol) y cloruro de fosforilo (5,52 ml, 59,36 mmol), añadir gota a gota una solución de N-[1-metil-prop-(E)-ilideno]-N'-fenil-hidrazina (3,21 g, 19,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Calentar a temperatura ambiente, después calentar a 75 °C durante 5 h. Enfriar a temperatura ambiente y verter en una solución enfriada con hielo de carbonato potásico saturado. Extraer con DCM (3 x 20 ml), pasar a través de un IST Phase Separator Frit® y concentrar. Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 de acetato de etilo:isohexano), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (600 mg, 15 %). EM (EN): m/z = 201 [M+H]⁺.

Preparación 33m: Éster terc-butilico del ácido 3'-[4-(acetilamino-metil)-fenil]-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico

Cargar un tubo para carrusel con carbonato potásico (553 mg, 4 mmol), 2333216 (500 mg, 1,67 mmol), ácido (4-acetamidometilfenil)borónico (393 mg, 2,02 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (39 mg, 0,033 mmol) en una mezcla de DMA (5 ml) y agua (2,5 ml). Purgar con nitrógeno y dejar en agitación en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante una noche. Enfriar la reacción a temperatura ambiente. Diluir con agua (10 ml), extraer con DCM (3 x 20 ml) y descartar la fase ac. Concentrar a sequedad. Purificar el material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con (20/80 a 100/00 de acetato de etilo:ciclohexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (650 mg, 94 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 5,82

(s a, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,14 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,45 (t, 9H).

Preparación 34m: N-[4-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-bencil]-acetamida

Añadir TFA (0,6 ml, 7,94 mmol) a una solución de éster terc-butílico del ácido 3'-[4-(acetilamino-metil)-fenil]-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bi-pirazinil-4-carboxílico (650 mg, 1,58 mmol) en DCM (6,5 ml) y mantener la agitación durante 3 h. Concentrar el material a sequedad. Disolver de nuevo en DCM (10 ml) y añadir TFA (1,2 ml). Calentar la mezcla de reacción a 40 °C durante 3 h. Purificar la mezcla por cromatografía de intercambio iónico SCX-2®, eluyendo con NH₃ 2 M en MeOH para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (454 mg, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 5,81 (s a, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 2,06 (s, 3H).

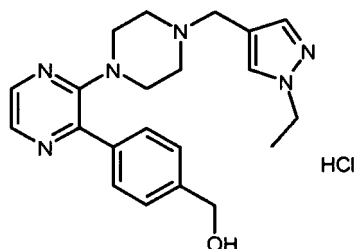
Preparación 35m: {4-[4-(3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol

Cargar un tubo para carrusel con carbonato potásico (545 mg, 3,94 mmol), (1-(2-cloro-piridin-3-il)-4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina, (600 mg, 1,63 mmol), ácido (4-hidroximetil)fenilborónico (304 mg, 1,96 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (42 mg, 0,036 mmol) en DMA (6 ml) y agua (3 ml). Purgar con nitrógeno y dejar en agitación en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante una noche. Enfriar la reacción a temperatura ambiente. Diluir con agua (10 ml), extraer con DCM (3 x 20 ml) y descartar la fase ac. Concentrar a sequedad. Purificar el material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con (2/98 a 12/88 de metanol:DCM) para dar el compuesto del título (474 mg, 66 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,30 (s, 3H).

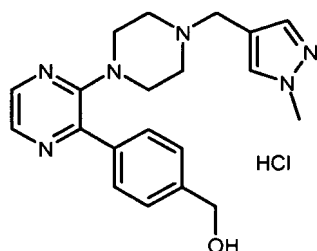
Preparación 36m: 3'-(4-Clorometil-fenil)-4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

Añadir cloruro de tionilo (0,4 ml, 5,49 mmol) a una solución de {4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol (474 mg, 1,08 mmol) en DCM (20 ml). Mantener la agitación durante 3 h. Concentrar a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un material de color amarillo (545 mg) EM (EN): m/z = 459/460/461 [M+H]⁺.

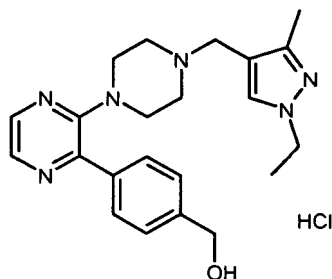
Ejemplo 1m: Clorhidrato de {4-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol



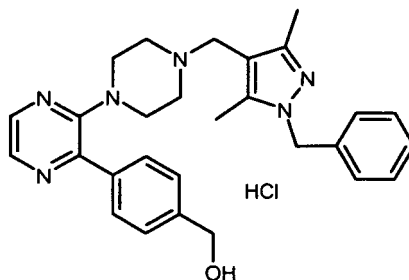
Combinar diclorhidrato de [4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-fenil]-metanol (0,177 g, 0,516 mmol), 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,064 g, 0,516 mmol) y trietilamina (0,144 ml, 1,03 mmol) en dicloroetano (4 ml). Añadir ácido acético glacial (42 µl), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,153 g, 0,722 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 20 h. Diluir con bicarbonato sódico ac. saturado, después extraer tres veces, usando DCM. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 4,5:95,5 de metanol (con amoníaco 2 M):DCM), para dar un sólido de color blanco. Disolver el sólido en metanol y añadir cloruro de amonio (1 equivalente), después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Evaporar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,178 g, 83 %). EM (EN): m/z = 379

Ejemplo 2m: Clorhidrato de {4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol

Combinar [4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-fenil]-metanol (0,175 g, 0,647 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,071 g, 0,647 mmol) en dicloroetano (6 ml). Añadir ácido acético glacial (60 μ l) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,206 g, 0,971 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 20 h. Diluir con bicarbonato sódico ac. saturado, después extraer tres veces usando DCM. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 4,5:95,5 de metanol (con amoníaco 2 M):DCM), para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo. Disolver este aceite en metanol y añadir cloruro de amonio (1 equivalente), después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Evaporar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,224 g, 86 %). EM (EN): $m/z = 365$ [M+H]

Ejemplo 3m: Clorhidrato de {4-[4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol

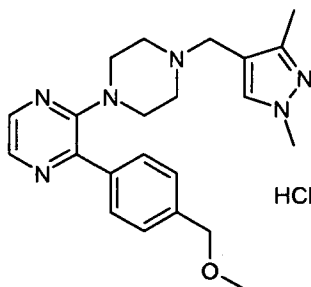
Combinar [4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-fenil]-metanol (0,140 g, 0,518 mmol) y 1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,072 g, 0,518 mmol) en dicloroetano (5 ml). Añadir ácido acético glacial (48 μ l) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,165 g, 0,777 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 20 h. Diluir con bicarbonato sódico ac. saturado y después extraer tres veces usando DCM. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 4,5:95,5 de metanol (con amoníaco 2 M):DCM), para dar la base libre en forma de un sólido de color amarillo. Disolver este sólido en metanol y añadir cloruro de amonio (1 equivalente), después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Evaporar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,193 g, 87 %). EM (EN): $m/z = 393$

Ejemplo 4m: Clorhidrato de {4-[4-(1-Bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol

Combinar diclorhidrato de [4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-fenil]-metanol (0,210 g, 0,612 mmol), 1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,131 g, 0,612 mmol) y trietilamina (0,171 ml, 1,22 mmol) en dicloroetano (5 ml). Añadir ácido acético glacial (50 μ l), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,181 g, 0,856 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 3 días. Diluir con bicarbonato sódico ac. saturado y después extraer tres veces

usando DCM. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 4,5:95,5 metanol (con amoníaco 2 M):DCM), para dar un aceite de color amarillo. Disolver el aceite en metanol y añadir cloruro de amonio (1 equivalente), después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Evaporar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,241 g, 78 %). EM (EN): $m/z = 469$

5 **Ejemplo 5m: Clorhidrato de 3'-(4-metoximetil-fenil)-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo**

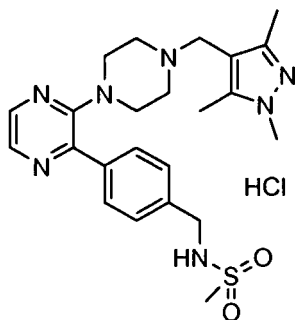


10 Agitar diclorhidrato de 3'-(4-metoximetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (312 mg, 0,87 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) y añadir 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (138 mg, 0,87 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 15 min y después añadir triacetoxiborohidruro sódico (171 mg, 1,04 mmol). Agitar la reacción durante 17 h a temperatura ambiente, después a 50 °C durante 20 h en una atmósfera de nitrógeno. Verter la mezcla de reacción en bicarbonato sódico ac. saturado (20 ml), extraer con DCM (3 x 20 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar y purificar usando cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 2:98 a 5:95 de metanol:DCM). Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl.

15 Añadir agua y liofilizar, después liberar la base usando un cartucho de intercambio iónico SCX-2®. Purificar adicionalmente por HPLC de fase inversa de pH bajo. Formar la base libre pasando a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 3 M en metanol y concentrar. Disolver el sólido en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (80 mg, 22 %). EM (EN): $m/z = 393 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 6m: Clorhidrato de N-{4-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}- metanosulfonamida



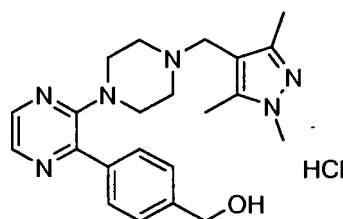
25 Agitar juntos ácido 4-sulfonamidometil-bencenoborónico (291 mg, 1,27 mmol), 3'-cloro-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (339 mg, 1,06 mmol), carbonato potásico (354 mg, 2,54 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (56 mg, 5 µmol) en N,N-dimetilacetamida seca (4 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente. Calentar a 120 °C durante 17 h en una atmósfera de nitrógeno. Enfriar a temperatura ambiente, purificar usando cromatografía SCX y purificar adicionalmente usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (5:95 a 20:80 de metanol:DCM). Disolver en acetonitrilo y añadir HCl ac. 2 M y agua, después liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (413 mg, 77 %). EM (EN): $m/z = 470 [M+H]^+$.

30

Los compuestos de los ejemplos 7-9 se preparan esencialmente como se ha descrito para Ejemplo 6, usando el ácido borónico adecuado.

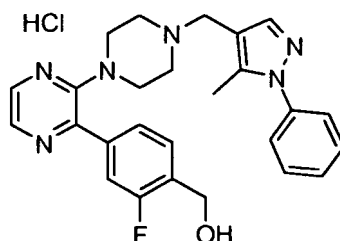
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H]
7m		Clorhidrato de 3'-(4-metoximetil-fenil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	83	407
8m		Clorhidrato de N-{4-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-acetamida	99	434
9m		Clorhidrato de {4-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-acetonitrilo	64	402

Ejemplo 10m: Clorhidrato de {4-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol



- 5 Agitar juntos ácido 4-(hidroximetil)bencenoborónico (182 mg, 1,2 mmol), 3'-cloro-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (321 mg, 1,0 mmol), carbonato potásico (332 mg, 2,4 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (58 mg, 5 μ mol) en N,N-dimetilacetamida seca (4 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente. Calentar a 120 °C durante 6 h en una atmósfera de nitrógeno. Enfriar a temperatura ambiente, purificar usando cromatografía SCX y purificar adicionalmente usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con (5:95 a 20:80 de metanol:DCM). Disolver en acetonitrilo, añadir HCl ac. 2 M y agua, después liofilizar para dar el compuesto del título en forma de color melocotón (405 mg, 94 %). EM (EN): m/z = 393 [M+H].

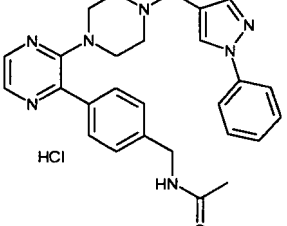
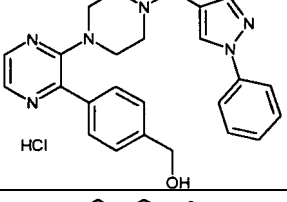
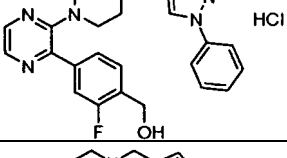
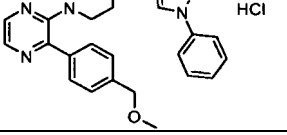
Ejemplo 11m: Clorhidrato de {2-fluoro-4-[4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol



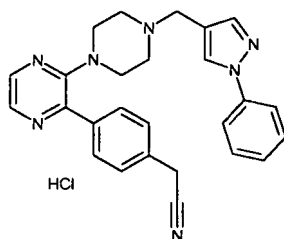
- 15 Agitar juntos 3'-cloro-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (184 mg, 0,50 mmol), [2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-fenil]-metanol (151 mg, 0,60 mmol), carbonato potásico (166

5 mg, 1,20 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,006 g, 0,003 mmol) y agua (1 ml), en N,N-dimetilacetamida (2 ml), a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, después calentar a 120 °C durante 3 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (20 ml) y extraer con DCM (3 x 20 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 15:85 de metanol:DCM). Secar en un horno de vacío durante una noche, después disolver el polvo de color amarillo en acetonitrilo. Añadir HCl ac. 2 M y agua, después liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro (203 mg, 82 %). EM (EN): m/z = 459 [M+H].

Los compuestos de los ejemplo 12-15 se preparan esencialmente como en el Ejemplo 11, usando el cloruro adecuado y ácido o éster borónico.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H]
12m		Clorhidrato de N-{4-[4-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-acetamida	55	468
13m		Clorhidrato de {4-[4-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol	73	427
14m		Clorhidrato de {2-fluoro-4-[4-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol	73	445
15m		Clorhidrato de 3'-(4-metoximetil-fenil)-4-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	32	441

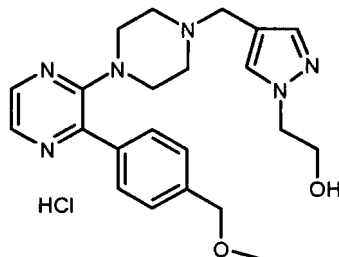
10 **Ejemplo 16m: Clorhidrato de {4-[4-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-acetonitrilo**



15 Agitar juntos 3'-cloro-4-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (177 mg, 0,50 mmol), ácido 4-(cianometil)benceno borónico (97 mg, 0,60 mmol), carbonato potásico (166 mg, 1,20 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,006 g, 0,003 mmol) y agua (1 ml), en N,N-dimetilacetamida (2 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, después calentar a 120 °C durante 3 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (20 ml) y extraer con DCM (3 x 20 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 15:85 de metanol:DCM). Secar en un horno de vacío durante una noche, después purificar adicionalmente por HPLC de fase inversa de pH bajo. Formar la base libre pasando a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoniaco 2 M en metanol y concentrar. Disolver el sólido en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de

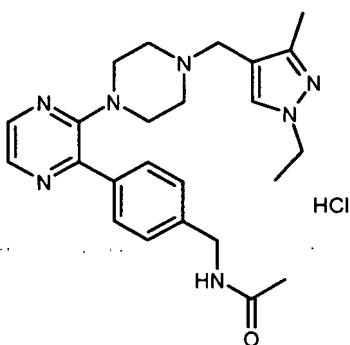
un sólido de color amarillo brillante (136 mg, 58 %). EM (EN): $m/z = 436 [M+H]^+$.

Ejemplo 17m: Clorhidrato de 2-[4-[3'-(4-metoximetil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il]-etanol



- 5 Disolver 2-[4-(3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirazol-1-il]-etanol (0,201 g, 0,623 mmol) en tetrahidrofurano (1,7 ml) y agua (0,9 ml). Añadir carbonato potásico (189 mg, 1,37 mmol), después ácido 4-metoximetilbencenoborónico (145 mg, 0,872 mmol) y desgasificar con nitrógeno durante 15 min. Añadir tetrafluoroborato de tri-n-butilfosfina (7,2 mg, 0,0249 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (11,4 mg, 0,0124 mmol) y someter a microondas a 150 °C durante 15 min. Enfriar a temperatura ambiente, diluir después con bicarbonato sódico ac. saturado y extraer 6 veces con acetato de etilo. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 6:94 metanol (con amoníaco 2 M):DCM), para dar un aceite de color amarillo. Disolver el aceite en metanol y añadir cloruro de amonio (1 equivalente), después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Evaporar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,191 g, 75 %). EM (EN): $m/z = 409 [M+H]^+$.

15 **Ejemplo 18m: Clorhidrato de N-[4-[4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil]-acetamida**

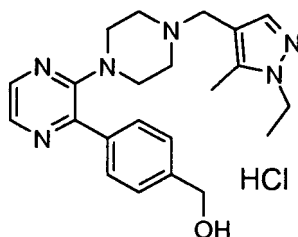


- 20 Disolver 3'-cloro-4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,204 g, 0,636 mmol) en tetrahidrofurano (1,75 ml) y agua (0,9 ml). Añadir carbonato potásico (0,193 g, 1,40 mmol), después ácido 4-acetamidometilbencenoborónico (0,172 g, 0,890 mmol) y desgasificar con nitrógeno durante 15 min. Añadir tetrafluoroborato de tri-n-butilfosfina (7,4 mg, 0,0254 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (12 mg, 0,0127 mmol) y someter a reflujo durante 20 h. Enfriar a temperatura ambiente, diluir después con bicarbonato sódico ac. saturado y extraer 3 veces con acetato de etilo. Secar (sulfato sódico), filtrar, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 4,5:95,5 metanol (con amoníaco 2 M):DCM), para dar un sólido de color amarillo.
- 25 Disolver el sólido en metanol y añadir cloruro de amonio (1 equivalente), después someter a ultrasonidos la mezcla durante 10 min. Evaporar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,172 g, 51 %). EM (EN): $m/z [M+H] = 434$

Los Ejemplos 19-21 se preparan esencialmente como se ha descrito para Ejemplo 18 usando el ácido borónico correspondiente y 3'-cloro-4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H]
19m		Clorhidrato de 4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-metoximetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	23	407
20m		Clorhidrato de {4-[4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-acetonitrilo	40	402
21m		Clorhidrato de N-{4-[4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-metanosulfonamida	78	470

Ejemplo 22m: Clorhidrato de {4-[4-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol

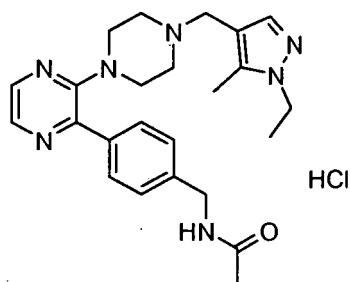


5

Combinar 3'-cloro-4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil (0,300 g, 0,935 mmol), carbonato potásico (0,310 g, 2,24 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (0,170 g, 1,12 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,011 g, 0,009 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,9 ml). Añadir agua (940 μ l) y someter a reflujo la reacción durante 6 h.

- 10 Continuar calentando a 70 °C durante 18 h. Añadir ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (0,085 g, 0,56 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,011 g, 0,009 mmol) y calentar a 115 °C durante 6 h. Continuar calentando a temperatura ambiente durante 72 h. Añadir DCM y lavar con agua. Extraer la fase acuosa tres veces con DCM. Secar los extractos orgánicos combinados (sulfato de magnesio) y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 a 100:0 de acetato de etilo:hexanos, después 10:90 a 20:80 de metanol:acetato de etilo), para dar la base libre del compuesto del título (306 mg, 83 %).
- 15 Disolver la base libre (0,262 g, 0,667 mmol) en acetonitrilo (801 μ l) y añadir una solución ac. 1 N de HCl (801 μ l, 0,801 mmol). Agitar durante 15 min a temperatura ambiente. Liofilizar para dar el compuesto del título (288 mg, 100 %). EM (EN): m/z = 393 [M+H]⁺.

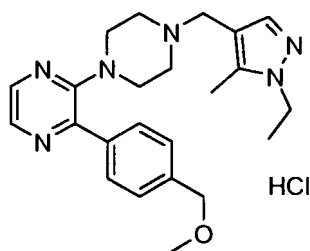
Ejemplo 23m: Clorhidrato de N-{4-[4-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-acetamida



20

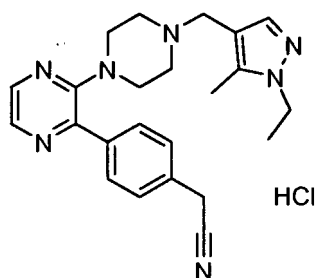
Combinar 3'-cloro-4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,300 g, 0,935 mmol), carbonato potásico (0,310 g, 2,24 mmol), ácido (4-acetamidometilfenil)borónico (0,216 g, 1,12 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,011 g, 0,009 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,9 ml). Añadir agua (940 µl) y someter a reflujo la reacción durante 6 h. Añadir DCM y lavar con agua. Extraer la fase acuosa tres veces con DCM. Secar los extractos orgánicos combinados (sulfato de magnesio) y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 a 100:0 de acetato de etilo:hexanos, después 10:90 a 20:80 de metanol:acetato de etilo), para dar la base libre del compuesto del título (384 mg, 95 %). Disolver la base libre (0,381 g, 0,880 mmol) en acetonitrilo (1,06 ml) y añadir una solución ac. 1 N de HCl (1,06 ml, 1,06 mmol). Agitar durante 15 min a temperatura ambiente. Liofilizar para dar el compuesto del título (416 mg, 100 %). EM (EN): m/z = 434 [M+H]⁺.

Ejemplo 24m: Clorhidrato de 4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-metoximetilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinilo

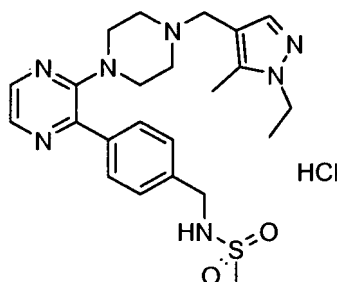


Combinar 3'-cloro-4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,300 g, 0,935 mmol), carbonato potásico (0,310 g, 2,24 mmol), ácido 4-metoximetilfenilborónico (0,186 g, 1,12 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,011 g, 0,009 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,9 ml). Añadir agua (940 µl) y someter a reflujo la reacción durante 6 h. Añadir DCM y lavar con agua. Extraer la fase acuosa tres veces con DCM. Secar los extractos orgánicos combinados (sulfato de magnesio) y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 a 100:0 de acetato de etilo:hexanos, después 10:90 a 20:80 de metanol:acetato de etilo), para dar la base libre del compuesto del título (256 mg, 67 %). Disolver la base libre (0,254 g, 0,624 mmol) en acetonitrilo (748 µl) y añadir una solución ac. 1 N de HCl (748 µl, 0,748 mmol). Agitar durante 15 min a temperatura ambiente. Liofilizar para dar el compuesto del título (273 mg, 99 %). EM (EN): m/z = 407 [M+H]⁺.

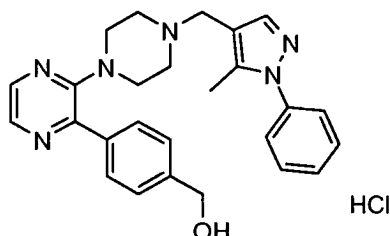
Ejemplo 25m: Clorhidrato de {4-[4-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-acetonitrilo



Combinar 3'-cloro-4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,300 g, 0,935 mmol), carbonato potásico (0,310 g, 2,24 mmol), ácido (4-cianometilfenil)borónico (0,180 g, 1,12 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,011 g, 0,009 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,9 ml). Añadir agua (940 µl) y someter a reflujo la reacción durante 6 h. Continuar calentando a 70 °C durante 18 h. Añadir DCM y lavar con agua. Extraer la fase acuosa tres veces con DCM. Secar los extractos orgánicos combinados (sulfato de magnesio) y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 a 100:0 acetato de etilo:hexanos, después 10:90 a 20:80 de metanol:acetato de etilo), para dar la base libre del compuesto del título (196 mg, 52 %). Disolver la base libre (0,194 g, 0,482 mmol) en acetonitrilo (579 µl) y añadir una solución ac. 1 N de HCl (579 µl, 0,579 mmol). Agitar durante 15 min a temperatura ambiente. Liofilizar para dar el compuesto del título (201 mg, 95 %). EM (EN): m/z = 402 [M+H]⁺.

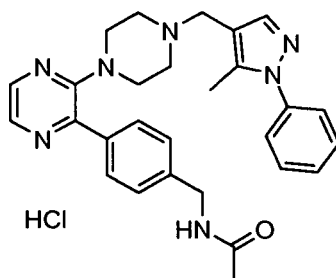
Ejemplo 26m: Clorhidrato de**N-{4-[4-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-metanosulfonamida**

- 5 Combinar 3'-cloro-4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,300 g, 0,935 mmol), carbonato potásico (0,310 g, 2,24 mmol), ácido (4-metanosulfonilaminometilfenil)borónico (0,257 g, 1,12 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,011 g, 0,009 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,9 ml). Añadir agua (940 μ l) y someter a reflujo la reacción durante 6 h. Continuar calentando a 70 °C durante 18 h. Añadir ácido (4-metanosulfonilaminometilfenil)borónico (0,129 g, 0,56 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,011 g, 0,009 mmol) y calentar a 115 °C durante 6 h. Continuar agitando a temperatura ambiente durante 72 h. Añadir DCM y lavar con agua. Extraer la fase acuosa tres veces con DCM. Secar los extractos orgánicos combinados (sulfato de magnesio) y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 a 100:0 de acetato de etilo:hexanos, después 10:90 a 20:80 de metanol:acetato de etilo), para dar la base libre del compuesto del título (371 mg, 85 %).
- 10 Después 10:90 a 20:80 de metanol:acetato de etilo), para dar la base libre del compuesto del título (371 mg, 85 %). Disolver la base libre (0,367 g, 0,781 mmol) en acetonitrilo (938 μ l) y añadir una solución ac. 1 N de HCl (938 μ l, 0,938 mmol). Agitar durante 15 min a temperatura ambiente. Liofilizar para dar el compuesto del título (397 mg, 100 %). EM (EN): m/z = 470 [M+H]⁺.
- 15

Ejemplo 27m: Clorhidrato de {4-[4-(5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol

- 20 Combinar 3'-cloro-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,290 g, 0,786 mmol), carbonato potásico (0,261 g, 1,89 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (0,143 g, 0,943 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,009 g, 0,008 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,6 ml). Añadir agua (790 μ l) y someter a reflujo la reacción durante 18 h. Añadir ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (0,072 g, 0,471 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,009 g, 0,008 mmol) y calentar a 110 °C durante 3,5 h. Añadir DCM y lavar con agua. Extraer la fase acuosa tres veces con DCM. Secar los extractos orgánicos combinados (sulfato de magnesio) y purificar (cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 50:50 a 100:0 de acetato de etilo:hexanos, después 10:90 de metanol:acetato de etilo), para dar la base libre del compuesto del título (198 mg, 57 %). Disolver la base libre (0,195 g, 0,443 mmol) en acetonitrilo (531 μ l) y añadir una solución ac. 1 N de HCl (531 μ l, 0,531 mmol). Agitar durante 15 min a temperatura ambiente. Liofilizar para dar el compuesto del título (208 mg, 98 %). EM (EN): m/z = 441 [M+H]⁺.
- 25

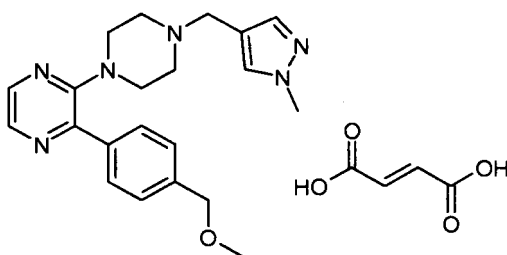
- 30 **Ejemplo 28m: Clorhidrato de N-{4-[4-(5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-acetamida**



Combinar 3'-cloro-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,290 g, 0,786 mmol), carbonato potásico (0,261 g, 1,89 mmol), ácido (4-acetamidometilfenil)borónico (0,182 g, 0,943 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,009 g, 0,008 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,6 ml). Añadir agua (790 µl) y someter a reflujo la reacción durante 18 h. Añadir DCM y lavar con agua. Extraer la fase acuosa tres veces con DCM. Secar los extractos orgánicos combinados (sulfato de magnesio) y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 a 100:0 de acetato de etilo:hexanos, después 10:90 a 20:80 de metanol:acetato de etilo), para dar la base libre del compuesto del título (365 mg, 96 %). Disolver la base libre (0,363 g, 0,754 mmol) en acetonitrilo (904 µl) y añadir una solución ac. 1 N de HCl (904 µl, 0,904 mmol). Agitar durante 15 min a temperatura ambiente. Liofilizar para dar el compuesto del título (392 mg, 100 %). EM (EN): m/z = 482 [M+H]⁺.

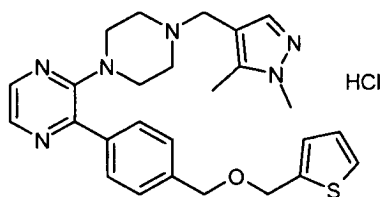
Ejemplo 29m: Ácido

4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-metoximetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil(E)-but-2-enodioico

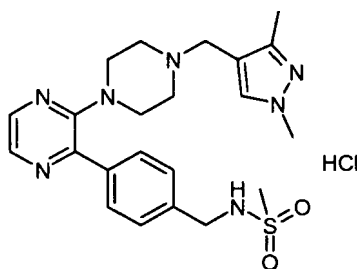


Disolver 3'-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (146 mg, 0,50 mmol) en N,N-dimetilacetamida (desgasificada con nitrógeno durante 0,5 h.) (2 ml). Añadir carbonato potásico (166 mg, 1,20 mmol), después ácido 4-metoximetilbencenoborónico (100 mg, 0,60 mmol) y desgasificar con nitrógeno durante 15 min. Añadir agua desoxigenada (1 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,003 g, 0,003 mmol) y desgasificar con nitrógeno durante 10 min. Calentar a 115 °C durante 20 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (5 ml) y extraer con DCM (4 x 5 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 10:90 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo (183 mg, rendimiento del 94 %). Disolver el aceite en metanol, añadir ácido fumárico (1 equiv.), concentrar y lavar el sólido con éter dietílico y después liofilizar, para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color beige (50 mg, 20 %). EM (EN): m/z = 379 [M+H]⁺.

Ejemplo 30m: Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-(tiofen-2-ilmetoximetil)-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

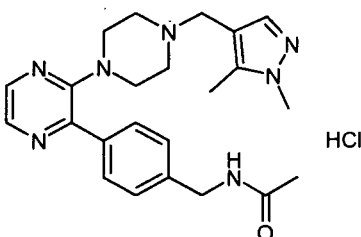


Disolver 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (307 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 ml). Añadir carbonato potásico (332 mg, 2,40 mmol), después ácido 4-[(2-tienilmetoxi)metil]bencenoborónico (298 mg, 1,20 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,012 g, 0,01 mmol). Añadir agua (1 ml) y desgasificar con nitrógeno durante 30 min, después calentar a 110 °C durante 18 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (5 ml) y extraer con DCM (3 x 5 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 10:90 de metanol: DCM), para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título (258 mg, 50 %). EM (EN): m/z = 475 [M+H]⁺.

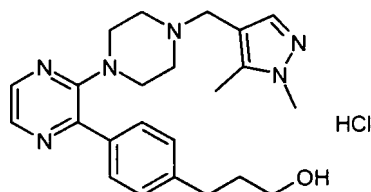
Ejemplo 31m: Clorhidrato de N-{4-[4-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-metanosulfonamida

Agitar 3'-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (307 mg, 1,00 mmol), carbonato potásico (332 mg, 2,40 mmol), ácido (4-metanosulfonilaminofenil)borónico (275 mg, 1,20 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,058 g, 0,05 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 ml). Añadir agua (1 ml) y calentar a 120 °C durante 17 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (10 ml) y extraer con DCM (3 x 10 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol y después eluyendo con amoníaco 3 M en metanol.

Purificar adicionalmente (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1:99 a 10:90 de metanol: DCM), para dar la base libre en forma de un aceite transparente. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato, añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo/amarillo (378 mg, 77 %). EM (EN): m/z = 456 [M+H]⁺.

Ejemplo 32m: Clorhidrato de N-{4-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-acetamida

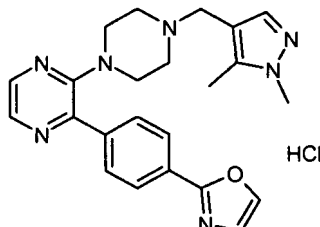
Agitar 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (153 mg, 0,50 mmol), carbonato potásico (166 mg, 1,20 mmol), ácido (4-acetamidometilbenceno)borónico (116 mg, 0,60 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,006 g, 0,005 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 ml). Añadir agua (1 ml) y calentar a 120 °C durante 17 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (5 ml) y extraer con DCM (3 x 5 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2,5 M en metanol. Purificar adicionalmente (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 20:80 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite transparente. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar clorhidrato de N-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-acetamida en forma de un polvo de color pardo claro (73 mg, 16 %). EM (EN): m/z = 420 [M+H]⁺.

Ejemplo 33m: Clorhidrato de 3-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-propan-1-ol

Agitar 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (153 mg, 0,50 mmol), carbonato potásico (166 mg, 1,20 mmol), ácido [4-(3-hidroxipropil)fenil]borónico (108 mg, 0,60 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,006 g, 0,005 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 ml). Añadir agua (1 ml) y calentar a 120 °C durante 20 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (10 ml) y extraer con DCM (3 x 10 ml). Pasar los

extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Purificar adicionalmente por HPLC de fase inversa de pH alto y concentrar para dar la base libre en forma de un sólido. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (147 mg, 66 %). EM (EN): $m/z = 407 [M+H]^+$.

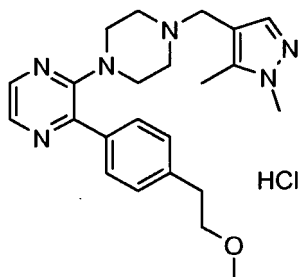
Ejemplo 34m: Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-oxazol-2-il-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo



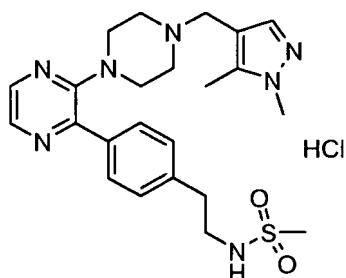
Agitar 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (153 mg, 0,50 mmol), carbonato potásico (166 mg, 1,20 mmol), 2-(4-ácido borónico-fenil)-oxazol (113 mg, 0,60 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,006 g, 0,005 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1 ml). Añadir agua (0,5 ml), desgasificar durante 5 min y después calentar a 120 °C durante 17 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (5 ml) y extraer con DCM (3 x 5 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®.

Concentrar el filtrado y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Purificar adicionalmente por HPLC de fase inversa de pH bajo. Formar la base libre pasando a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol y concentrar. Disolver el sólido de color blanco en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,060 g, 27 %). EM (EN): $m/z = 416 [M+H]^+$.

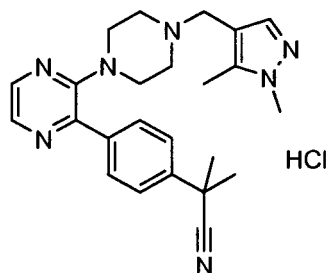
Ejemplo 35m: Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinilo



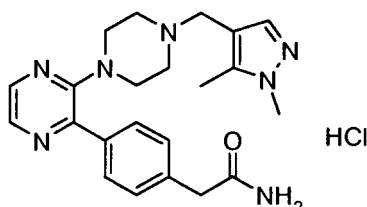
Disolver 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil (267 mg, 0,87 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4 ml). Añadir carbonato potásico (289 mg, 2,09 mmol), 2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (274 mg, 1,05 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0050 g, 0,0044 mmol), después agua (2 ml) y desgasificar con nitrógeno durante 10 min. Calentar a 120 °C durante 20 h, después purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol. Eluir con amoníaco 2 M en metanol y concentrar. Purificar adicionalmente por HPLC de fase inversa de pH alto, para dar la base libre en forma de un aceite. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (285 mg, 74 %). EM (EN): $m/z = 407 [M+H]^+$.

Ejemplo 36m: Clorhidrato de N-(2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipirazinil-3'-il]-fenil}-etil)-metanosulfonamida

5 Disolver 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (307 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4 ml). Añadir carbonato potásico (331 mg, 2,4 mmol), ácido 4-sulfonilaminoetilbencenoborónico (292 mg, 1,2 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0050 g, 0,0058 mmol), después agua (2 ml) y desgasificar con nitrógeno durante 10 min. Calentar a 120 °C durante 20 h, después purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol. Eluir con amoniaco 2 M en metanol y concentrar. Recristalizar en DMSO:metanol (1:1), filtrar y lavar con éter dietílico, para dar un polvo de color blanquecino. Disolver el polvo en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (365 mg, 71 %). EM (EN): m/z = 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 37m: Clorhidrato de 2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipirazinil-3'-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo

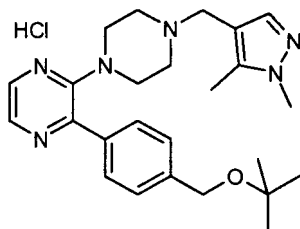
15 Disolver 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (307 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4 ml). Añadir carbonato potásico (332 mg, 2,4 mmol), 2-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propionitrilo (300 mg, 1,2 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0050 g, 0,0058 mmol), después agua (2 ml) y desgasificar con nitrógeno durante 10 min. Calentar a 120 °C durante 20 h, después purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol. Eluir con amoniaco 2 M en metanol y concentrar. Purificar por HPLC de fase inversa de pH bajo, después formar la base libre pasando a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoniaco 2 M en metanol, y concentrar. Disolver la base libre en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo claro (158 mg, 35 %). EM (EN): m/z = 416 [M+H]⁺.

Ejemplo 38m: Clorhidrato de 2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-acetamida

30 Disolver 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil (307 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4 ml). Añadir carbonato potásico (332 mg, 2,4 mmol), 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida (313 mg, 1,2 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0050 g, 0,0058 mmol), después agua (2 ml) y desgasificar con nitrógeno durante 5 min. Calentar a 120 °C durante 20 h, después purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol. Eluir con amoniaco 2 M en metanol y concentrar. Purificar usando cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 5:95 a 20:80 de metanol:DCM) para dar un aceite. Disolver la base libre en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl.

Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo claro (0,165 g, 37 %). EM (EN): $m/z = 406 [M+H]^+$.

Ejemplo 39m: Clorhidrato de 3'-(4-terc-Butoximetil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo



5

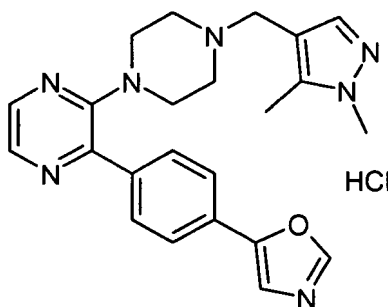
Disolver 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (307 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 ml). Añadir carbonato potásico (332 mg, 2,40 mmol), después ácido 4-terc-butoximetilbencenoborónico (250 mg, 1,20 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,012 g, 0,01 mmol), después agua (1 ml) y desgasificar con nitrógeno durante 30 min. Calentar a 110 °C durante 18 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (5 ml) y extraer con DCM (3 x 5 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 10:90 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar, después purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol y concentrar. Purificar adicionalmente por HPLC de fase inversa de pH bajo. Formar la base libre pasando a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol y concentrar. Disolver el sólido en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (274 mg, 58 %). EM (EN): $m/z = 435 [M+H]^+$

10

15

20

Ejemplo 40m: Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-oxazol-5-il-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo



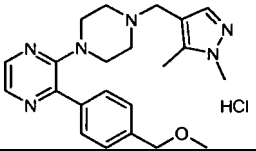
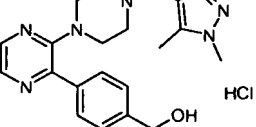
25

30

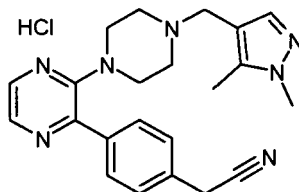
Agita 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (153 mg, 0,50 mmol), carbonato potásico (166 mg, 1,20 mmol), 5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol (163 mg, 0,60 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,006 g, 0,005 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 ml). Añadir agua (1 ml), desgasificar durante 5 min y después calentar a 120 °C durante 17 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (5 ml) y extraer con DCM (3 x 5 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2,5 M en metanol. Recristalizar en DMSO:metanol (50:50, 2,4 ml), filtrar y lavar con éter dietílico. Recoger el precipitado del filtrado, después combinar los sólidos para dar la base libre 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-oxazol-5-il-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un sólido de color amarillo (147 mg, 71 %). Disolver la base libre (82 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo, añadir HCl ac. 2 M, después agua. Liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (65 mg, 72 %). EM (EN): $m/z = 416 [M+H]^+$.

35

Preparar los compuestos de los Ejemplos 41 y 42, esencialmente como se ha descrito para el Ejemplo 40, calentando las reacciones entre 1 y 3 días.

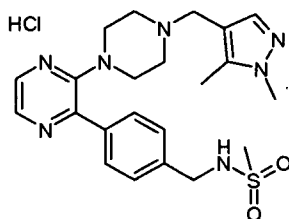
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H]
41m		Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-metoximetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	98	393
42 m		Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-hidroximetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	90	379

Ejemplo 43m: Clorhidrato de {4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-acetonitrilo



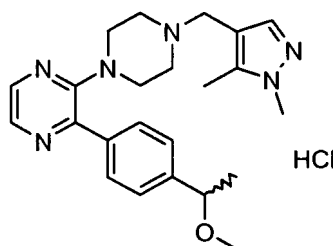
- 5 Agitar 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (921 mg, 3,00 mmol), carbonato potásico (996 mg, 7,20 mmol), ácido (4-cianometilbenceno)borónico (579 mg, 3,60 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,017 g, 0,015 mmol) en N,N-dimetilacetamida (6 ml). Añadir agua (3 ml), desgasificar durante 5 min y después calentar a 120 °C durante 24 h. Purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoniaco 2 M en metanol. Purificar adicionalmente (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un sólido de color amarillo (1,24 g, 100 %). EM (EN): m/z = 388 [M+H]⁺. Preparar la sal de HCl como en el Ejemplo 41 para dar el compuesto del título (93 %). EM (EN): m/z = 388 [M+H].

Ejemplo 44m: Clorhidrato de N-{4-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-metanosulfonamida

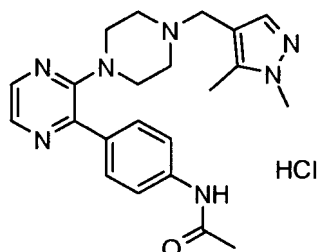


- 15 Agitar 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (921 mg, 3,00 mmol), carbonato potásico (996 mg, 7,20 mmol), ácido (4-metanosulfonilaminometilbenceno)borónico (825 mg, 3,60 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,017 g, 0,015 mmol) en N,N-dimetilacetamida (6 ml). Añadir agua (3 ml) y calentar a 120 °C durante 17 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (15 ml) y extraer con DCM (3 x 20 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoniaco 3,5 M en metanol. Purificar adicionalmente (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 20:80 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un polvo de color amarillo (1,349 g, 99 %). EM (EN): m/z = 456 [M+H]⁺. Preparar la sal de HCl como en el Ejemplo 41 para dar el compuesto del título (98 %). EM (EN): m/z = 456 [M+H].

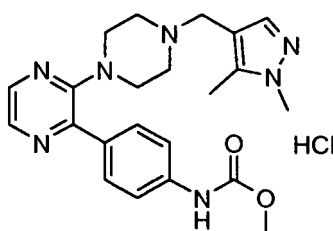
- 25 **Ejemplo 45m: Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinilo, isómero 1**

Ejemplo 46m: Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinilo, isómero 2

Agitar 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (390 mg, 1,27 mmol), 2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano racémico (400 mg, 1,53 mmol), carbonato potásico (421 mg, 3,05 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7 mg, 6 μ mol) y agua (2 ml), en N,N-dimetilacetamida (4 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Desgasificar durante 10 min y después agitar a 120 °C durante 20 h. Enfriar a temperatura ambiente, purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Purificar de nuevo por HPLC de fase inversa de pH bajo y formar el racemato de base libre pasando a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2®, lavando con metanol y después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Separar los isómeros por SFC, usando una columna AD-H, eluyendo con un gradiente de etanol al 10 % (con isopropilamina al 0,2 %) a 3 ml/min, para dar la base libre del isómero 1 en forma de un aceite (176 mg, 34 %) y la base libre del isómero 2 en forma de un aceite (178 mg, 34 %). Isómero 1 - $[\alpha]_{20}^D$ -31,8° (c = 0,5 g/100 ml) en metanol. Tiempo de retención de Isómero 1 = 10,44 min. Isómero 2 - $[\alpha]_{20}^D$ +37,3° (c = 0,5 g/100 ml) en metanol. Tiempo de retención de Isómero 2 = 11,47 min. Disolver cada una de las bases libres en acetonitrilo y convertir en las sales clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar cada una por separado para dar clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo, isómero 1, en forma de un polvo blanquecino (219 mg, 102 %). EM (EN): m/z = 407 [M+H]⁺ y clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilp, isómero 2, en forma de un polvo blanquecino (194 mg, 114 %). EM (EN): m/z = 407 [M+H]⁺.

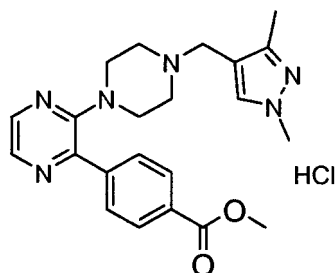
Ejemplo 47m: Sal clorhidrato de N-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-acetamida

Disolver sal clorhidrato de 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,5 g, 1,63 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 ml) y agua (2 ml). Añadir ácido 4-acetamidofenilborónico (1,2 equiv., 0,35 g, 1,96 mmol). Añadir tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,01 equiv., 0,019 g, 0,016 mmol). Añadir carbonato potásico (3,6 equiv., 0,54 g, 3,9 mmol). Calentar a 90 °C durante 10 h. Purificar por cromatografía de fase normal con amoníaco 7 N-metanol al 6 %/acetato de etilo para dar N-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-acetamida (0,25 g, 38 %). EM (EN): m/z = 406,2 [M+H]. Disolver esta base libre (0,25 g, 0,6 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y agua (4 ml). Añadir HCl ac. 1 N (1 equiv., 0,60 mmol, 0,60 ml). Congelar la solución a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. Poner la solución el liofilizador durante 48 h para dar la sal del compuesto del título (0,26 g, 99 %). EM (EN): m/z = 406,2 [M+H].

Ejemplo 48m: Clorhidrato del éster metílico del ácido {4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-carbámico

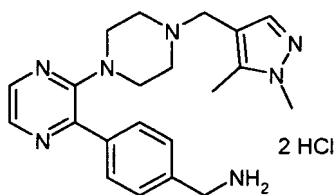
Agitar juntos 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (307 mg, 1,00 mmol), ácido 4-(metoxycarbonilamino)benzenoborónico (234 mg, 1,2 mmol), carbonato potásico (332 mg, 2,4 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,006 g, 0,005 mmol) y agua (2 ml), en N,N-dimetilacetamida (4 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, después calentar a 120 °C durante 5 h. Enfriar a temperatura ambiente, purificar usando cromatografía SCX y purificar adicionalmente usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con (5:95 a 15:85 de metanol:DCM). Disolver en acetonitrilo, añadir HCl ac. 2 M y agua, después liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro (253 mg, 55 %). EM (EN): m/z = 422 [M+H].

Ejemplo 49m: Clorhidrato de 4-(3-(4-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)benzoato de metilo



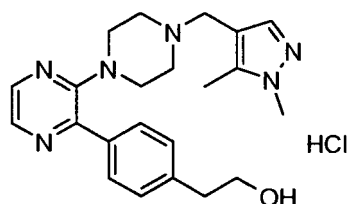
Cargar un tubo para microondas con 3'-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinilo (0,150 g, 0,490 mmoles), dicloruro de bis[(difenilfosfanil)metil]-amina paladio (II) enlazado a polímero (0,061 g, 0,049 mmoles, 0,1 equiv.), ácido 4-(metoxycarbonil)fenilborónico (0,176 g, 0,98 mmoles, 2 equiv.), carbonato sódico (0,192 g, 1,8 mmoles, 3,7 equiv.) y 3 ml de etanol. Cerrar herméticamente la reacción y calentar en condiciones de microondas a 140 °C durante 30 min. Enfriar la reacción y aplicar el material en bruto a una columna SCX prelavada con 10 ml de metanol. Lavar el material con 10 ml de metanol y liberar el producto con 20 ml de una solución 2 N de amoníaco/metanol. Purificar el aceite de color pardo en bruto por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo isocrático al 28 %/bicarbonato de amonio 0,01 M en agua, 80 ml/min, durante 8 min, en una columna Xterra C18 de 30 x 75 mm) para proporcionar 4-(3-(4-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco (0,051 g, rendimiento del 26 %, EN⁺ (m/z) 407 [M+H]). Convertir el material purificado en la sal clorhidrato agitando una solución de la base libre (0,045 g, 0,294 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y añadir HCl 1 N en agua (0,294 ml, 0,294 mmoles) para dar una solución de color amarillo. Después de 5 min, congelar la solución y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,056 g, rendimiento del 100 %, EN⁺ (m/z) 407 [M+H]).

Ejemplo 50m: Diclorhidrato de 4-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencilamina

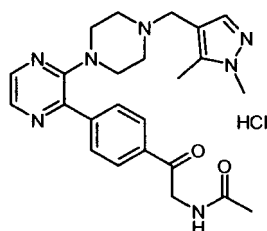


Agitar 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (921 mg, 3,00 mmol), carbonato potásico (996 mg, 7,20 mmol), ácido 4-bencil-(éster terc-butílico del ácido carbámico)borónico (940 mg, 3,60 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,017 g, 0,015 mmol) en N,N-dimetilacetamida (6 ml). Añadir agua (3 ml), desgasificar durante 5 min y después calentar a 120 °C durante 20 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (10 ml) y extraer con DCM (3 x 10 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Purificar adicionalmente (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 15:85 de metanol:DCM), para dar éster terc-butílico del ácido N-[4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-metil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil]-carbámico en forma de un aceite (1,3 g, 91 %). EM (EN): m/z = 478 [M+H]⁺.

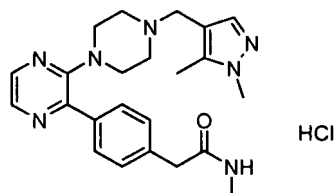
Disolver el aceite anterior (316 mg, 0,66 mmol) en DCM (10 ml), después añadir ácido trifluoroacético (1 ml). Agitar la reacción durante 3 h a temperatura ambiente y después retirar los disolventes al vacío. Formar la base libre pasando a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 3,5 M en metanol y concentrar para dar 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencilamina en forma de un sólido de color blanquecino (230 mg, 92 %). EM (EN): m/z = 378 [M+H]⁺. Generar la di-sal de HCl como en el Ejemplo 40 para dar el compuesto del título. (100 %). EM (EN): m/z = 378 [M+H]⁺.

Ejemplo 51m: Clorhidrato de 2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-etanol

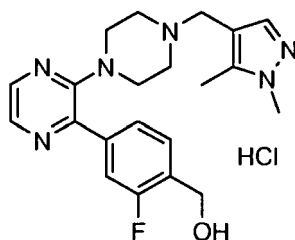
Agitar juntos bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (69 mg, 0,12 mmol) y triciclohexilfosfina (79 mg, 0,28 mmol) en N,N-dimetilacetamida (8 ml), a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min. Añadir 2-(4-bromo-fenil)-etanol (0,56 ml, 4,00 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (1,04 g, 4,10 mmol) y acetato potásico (589 mg, 6,00 mmol) y agitar a 80 °C durante 16 h. Enfriar la reacción a temperatura ambiente, añadir 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (614 mg, 2,00 mmol) y carbonato potásico (663 mg, 4,80 mmol), después agua (4 ml) y agitar a 120 °C durante 20 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (20 ml), después extraer con DCM (3 x 10 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2,5 M en metanol. Purificar adicionalmente (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 15:85 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un sólido de color pardo. Disolver el sólido en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo claro (601 mg, 70 %). EM (EN): m/z = 393 [M+H]⁺.

Ejemplo 52m: Clorhidrato de N-(2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-2-oxo-etil)-acetamida

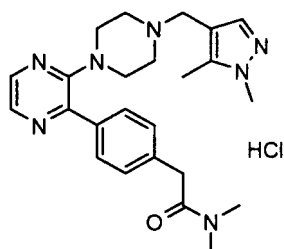
Preparar el compuesto del título usando procedimientos similares al Ejemplo 51 usando N-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]-acetamida (0,286 g, rendimiento del 59 %). EM (EN): m/z = 448 [M+H]⁺.

Ejemplo 53m: Clorhidrato de 2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-N-metil-acetamida

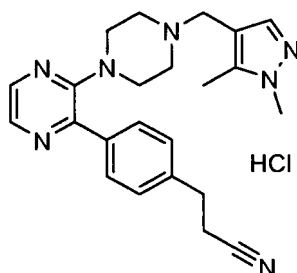
Agitar juntos bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (29 mg, 0,105 mmol) y triciclohexilfosfina (29 mg, 0,045 mmol) en N,N-dimetilacetamida (3 ml), a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min. Añadir 2-(4-bromo-fenil)-N-metil-acetamida (342 mg, 1,50 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (394 mg, 1,55 mmol) y acetato potásico (221 mg, 2,25 mmol) y agitar a 80 °C durante 4 h. Enfriar la reacción a temperatura ambiente, añadir 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (307 mg, 1,00 mmol) y carbonato potásico (332 mg, 2,40 mmol), después agua (1,5 ml) y agitar a 120 °C durante 18 h. Enfriar a temperatura ambiente y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Purificar adicionalmente (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 20:80 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (370 mg, 81 %). EM (EN): m/z = 420 [M+H]⁺.

Ejemplo 54m: Clorhidrato de {4-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-2-fluoro-fenil}-metanol

5 Agitar juntos bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (35 mg, 0,06 mmol) y triciclohexilfosfina (39 mg, 0,06 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4 ml), a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min. Añadir (4-bromo-2-fluoro-fenil)-metanol (410 mg, 2,00 mmol), después 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2] dioxaborolanilo] (521 mg, 2,05 mmol) y acetato potásico (294 mg, 3,00 mmol) y agitar a 80 °C durante 16 h. Enfriar la reacción a temperatura ambiente, añadir 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (307 mg, 1,00 mmol), carbonato potásico (332 mg, 2,40 mmol) y agua (2 ml), después agitar a 120 °C durante 4 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (10 ml), después extraer con DCM (3 x 20 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un polvo de color pardo claro. Disolver el polvo en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo claro (367 mg, 84 %). EM (EN): m/z = 397 [M+H]⁺.

Ejemplo 55m: Clorhidrato de 2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida

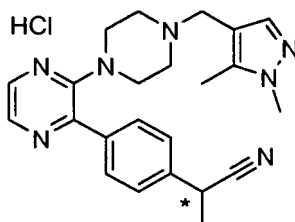
El compuesto del título se prepara usando procedimientos similares al Ejemplo 54, usando 2-(4-bromo-fenil)-N,N-dimetil-acetamida (0,404 g, rendimiento del 86 %). EM (EN): m/z = 434 [M+H]⁺.

Ejemplo 56m: Clorhidrato de 3-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-propionitrilo

25 Agitar juntos bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (69 mg, 0,12 mmol) y triciclohexilfosfina (79 mg, 0,28 mmol) en N,N-dimetilacetamida (8 ml), a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min. Añadir 3-(4-bromo-fenil)-propionitrilo (840 mg, 4,00 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (1,04 g, 4,10 mmol) y acetato potásico (589 mg, 6,00 mmol) y agitar a 80 °C durante 16 h. Enfriar la reacción a temperatura ambiente, añadir 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (614 mg, 2,00 mmol) y carbonato potásico (663 mg, 4,80 mmol), después agua (4 ml) y agitar a 120 °C durante 20 h. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua (20 ml), después extraer con DCM (3 x 10 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2,5 M en metanol. Purificar adicionalmente (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 15:85 de metanol:DCM), concentrar y secar en el horno de vacío para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y

liofilizar. Formar la base libre pasando a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 3 M en metanol y concentrar. Purificar adicionalmente por HPLC de fase inversa de pH alto, y concentrar y secar en horno de vacío para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color beige (425 mg, 50 %). EM (EN): $m/z = 402 [M+H]^+$.

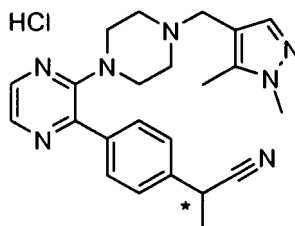
Ejemplo 57m: Isómero Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-propionitrilo



Agitar juntos bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (35 mg, 0,06 mmol) y triciclohexilfosfina (39 mg, 0,06 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4 ml), a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min. Añadir 2-(4-bromo-fenil)-propionitrilo racémico (420 mg, 2,00 mmol), después 4,4,5,5,4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (521 mg, 2,05 mmol) y acetato potásico (294 mg, 3,00 mmol) y agitar a 80 °C durante 16 h. Enfriar la reacción a temperatura ambiente, añadir 3'-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (307 mg, 1,00 mmol), carbonato potásico (332 mg, 2,40 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0050 g, 0,0056 mmol) y agua (2 ml), después agitar a 120 °C durante 8 h. Enfriar a temperatura ambiente, purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Purificar adicionalmente (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 de metanol:DCM), para dar la base libre racemato 2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-propionitrilo en forma de un polvo (433 mg, 107 %). EM (EN): $m/z = 402 [M+H]^+$.

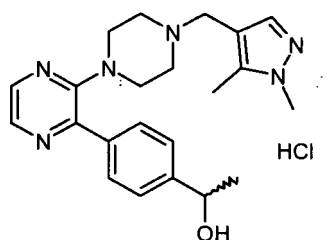
Cromatografía quiral: Separar los isómeros por SFC, usando una columna AD-H, eluyendo con un gradiente de etanol al 30 % (con isopropilamina al 0,2 %) a 5 ml/min, para dar el Isómero 1 2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-propionitrilo en forma de un sólido (171 mg, 39 %). EM (EN): $m/z = 402 [M+H]^+$. Rotación óptica $[\alpha]_{20}^D +6^\circ$ (c = 0,22 g/100 ml) en DCM. Tiempo de retención en columna quiral = 1,47 min. Preparar la sal de HCl como en el Ejemplo 40 para dar Isómero 1, Clorhidrato de 2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-propionitrilo (97 %). EM (EN): $m/z = 402 [M+H]^+$.

Ejemplo 58m: Isómero 2, Clorhidrato de 2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-propionitrilo



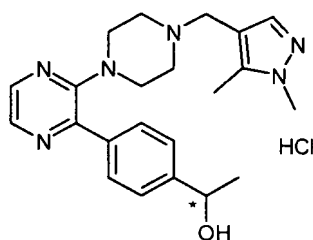
Preparar la base libre racemato y realizar cromatografía quiral como en el Ejemplo 41 para obtener el Isómero 2, 2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-propionitrilo, en forma de un sólido (177 mg, 40 %). EM (EN): $m/z = 393 [M+H]^+$. Rotación óptica $[\alpha]_{20}^D -6^\circ$ (c = 0,22 g/100 ml) en DCM. Tiempo de retención en columna quiral = 1,79 min.

Preparar la sal HCl como en el Ejemplo 41 para dar clorhidrato de 2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-propionitrilo, Isómero 2 (90 %). EM (EN): $m/z = 402 [M+H]^+$.

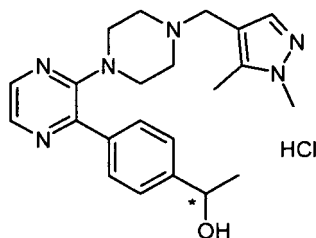
Ejemplo 59m: Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-etanol racémico

Disolver 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-etanona (825 mg, 2,11 mmol) en metanol (30 ml), después añadir borohidruro sódico (120 mg, 3,17 mmol). Agitar la reacción a temperatura ambiente durante 60 min y después retirar un poco de disolvente al vacío. Detener la reacción con bicarbonato sódico ac. saturado (10 ml), añadir agua (50 ml) y extraer con DCM (3 x 50 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit® y concentrar. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice, (eluyendo con 0:100 a 30:70 de metanol:DCM), para dar la base libre de racemato en forma de un aceite (393 mg, 47 %). EM (EN): $m/z = 393$ $[M+H]^+$.

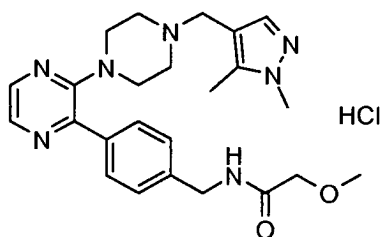
Preparar la sal HCl como en el Ejemplo 40 para dar clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-feniloetanol racémico (100 %). EM (EN): $m/z = 393$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 60m: Isómero 1, Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-etanol

Separa isómeros de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-etanol racémico por SFC, usando columna OJ-H, eluyendo con un gradiente de metanol al 10 % (con isopropilamina al 0,2 %) a 5 ml/min, para dar el isómero 1, en forma de un sólido (181 mg, 22 %). EM (EN): $m/z = 393$ $[M+H]^+$. Rotación óptica $[\alpha]_{20}^D -0,214^\circ$ ($c = 1,0$ g/100 ml) en DCM. Tiempo de retención en columna quiral = 2,01 min. Preparar la sal de HCl como en el Ejemplo 40 para dar Isómero 1 Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-etanol (100 %). EM (EN): $m/z = 393$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 61m: Isómero 2, Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-etanol

Separar los isómeros de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-etanol racémico por SFC, usando columna OJ-H, eluyendo con un gradiente de metanol al 10 % (con isopropilamina al 0,2 %) a 5 ml/min, para dar el Isómero 2, en forma de un sólido (197 mg, 24 %). EM (EN): $m/z = 393$ $[M+H]^+$. Rotación óptica $[\alpha]_{20}^D +0,210^\circ$ ($c = 1,0$ g/100 ml) en DCM. Tiempo de retención en columna quiral = 2,87 min. Preparar la sal de HCl como en el Ejemplo 40 para dar el Isómero 2 Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-etanol (100 %). EM (EN): $m/z = 393$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 62m: Clorhidrato de N-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-2-metoxi-acetamida

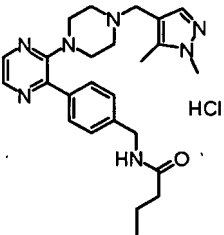
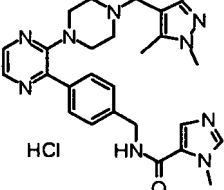
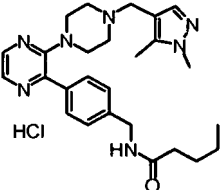
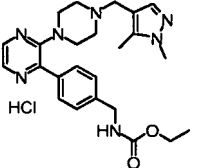
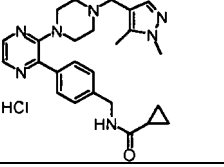
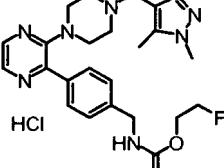
5 Disolver 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencilamina (0,2 g, 0,53 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Añadir cloruro de metoxi-acetilo (1 equiv., 0,058 g, 0,53 mmol). Añadir morfina enlazada a polímero (1,1 equiv., 0,234 g, 0,58 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 3 h. Purificar por SCX, seguido de cromatografía de fase inversa para dar la base libre N-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinil-3-il]-bencil}-2-metoxi-acetamida, (0,051 g, 21 %). EM (EN): m/z = 450,3 [M+H].

10 Disolver esta base libre (0,051 mg, 0,114 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y agua (4 ml). Añadir HCl ac. 1 N (1equiv., 0,114 mmol, 0,114 ml). Congelar la solución a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. Poner la solución en el liofilizador durante 48 h para dar el compuesto del título (0,058 g, 100 %). EM (EN): m/z = 450,3 [M+H].

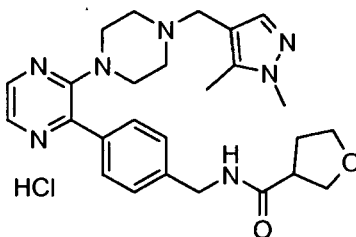
Preparar los Ejemplos 63-72 usando el mismo procedimiento que para el Ejemplo 62. Los rendimientos indicados son para las dos etapas acilación/formación de sal de HCl

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento %	EM (EN) [M+H]
63m		Clorhidrato de N-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-3-metoxi-propionamida	31	464,3
64m		Clorhidrato de N-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-3-metil-butiramida	49	462,3
65m		Clorhidrato de N-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-2-metil-butiramida	67	462,3
66m		Clorhidrato de N-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-propionamida	31	434,2

(Continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento %	EM (EN) [M+H]
67m		Clorhidrato de N-[4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-benzil]-butiramida	56	448,3
68m		Clorhidrato de 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencilamida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico	3	486,3
69m		Clorhidrato de 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencilamida del ácido pentanoico	44	462,3
70m		Clorhidrato del éster etílico del ácido {4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-benzil}-carbámico	43	450,3
71m		Clorhidrato de 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico	11	446,3
72 m		Clorhidrato de 2-fluoro-etil éster del ácido {4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-benzil}-carbámico	42	468,3

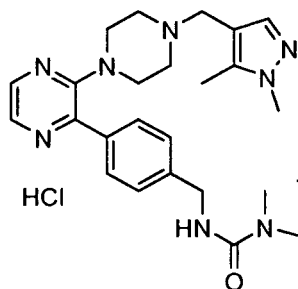
Ejemplo 73m: Clorhidrato de 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencilamida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico racémico



- 5 Disolver ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico racémico (0,067 g, 0,58 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Añadir hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidinofosfonio (PyBOP) (0,453 g, 0,87 mmol). Añadir 1-hidroxibenzotriazol (0,118 g, 0,87 mmol). Añadir 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencilamina (0,24 g, 0,63 mmol) disuelta en cloruro de metileno (5 ml). Agitar a ta durante 5 min. Añadir diisopropiletilamina (0,113 g, 0,87 mmol). Agitar a ta durante 4 h. Purificar por cromatografía de fase normal (amoníaco 7 N-metanol al 4 %/acetato de etilo) para dar 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-
- 10

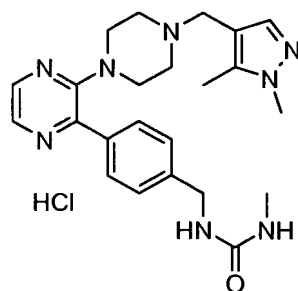
ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencilamida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico racémica (0,107 g, 39 %). EM (EN): $m/z = 476,3$ [M+H]. Disolver este racemato (0,107 g, 0,23 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y agua (4 ml). Añadir HCl ac. 1 N (1 equiv.), 0,23 mmol, 0,23 ml). Congelar la solución a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Poner la solución en el liofilizador durante 48 h para dar el compuesto del título (0,110 g, 94 %). EM (EN): $m/z = 476,3$ [M+H].

Ejemplo 74m: Clorhidrato de 3-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-1,1-dimetilurea

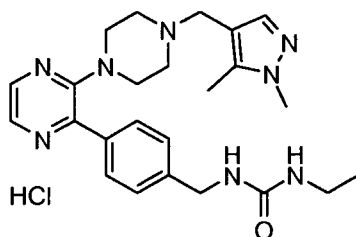


Disolver 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencilamina (200 mg, 0,53 mmol) en DCM (5 ml). Añadir trietilamina (0,15 ml, 1,06 mmol), después cloruro de dimetil carbamoilo (0,04 ml, 0,53 mmol) y agitar la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Detener la reacción con agua (10 ml) y retirar la fase orgánica usando un IST Phase Separator Frit®. Concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 20:80 de metanol:DCM). Combinar las fracciones para dar la base libre en forma de un aceite. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl, añadir agua y liofilizar. Formar la base libre pasando a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Concentrar, después disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (178 mg, 63 %). EM (EN): $m/z = 449$ [M+H]⁺

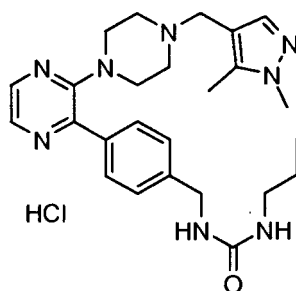
Ejemplo 75m: Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-3-metil-urea



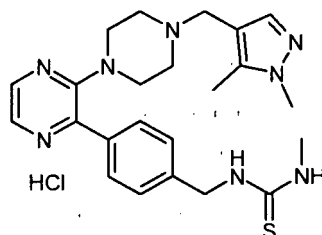
Disolver 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencilamina (200 mg, 0,53 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Añadir carbonil diimidazol (94 mg, 0,58 mmol) y agitar durante 20 h. Añadir una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2 M, 2 ml, 4,0 mmol) y agitar la reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Detener la reacción con agua (10 ml), después extraer con DCM (2 x 10 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 20:80 de metanol:DCM), concentrar y secar en horno de vacío durante el fin de semana para dar la base libre en forma de un aceite. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo claro (66 mg, 28 %). EM (EN): $m/z = 435$ [M+H].

Ejemplo 76m: Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-3-etilurea

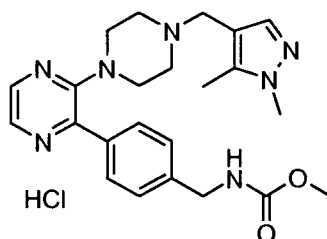
- 5 Disolver 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipirazinil-3'-il]-bencilamina (0,35 g, 0,93 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml). Añadir isocianato-etano (1 equiv., 0,06 g, 0,84 mmol). Añadir 4-(dimetilamino)piridina (0,05 equiv., 0,005 g, 0,043 mmol). Calentar a 50 °C durante 17 h. Purificar por cromatografía de fase normal con un eluyente de amoniaco 7 N-metanol al 4 %/acetato de etilo para dar 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-3-etil-urea (0,252 g, 62 %). EM (EN): m/z = 449,3 [M+H].
- 10 Disolver (0,252 g, 0,56 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y agua (4 ml). Añadir HCl ac. 1 N (1 equiv., 0,56 mmol, 0,56 ml). Congelar la solución a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. Poner la solución en el liofilizador durante 48 h para dar el compuesto del título (0,250 g, rendimiento del 97 %). EM (EN): m/z = 449,3 [M+H].

Ejemplo 77m: Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-3-propilurea

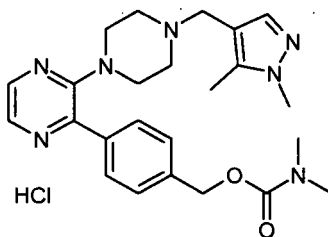
- 15 El compuesto del título se obtiene usando esencialmente los mismos procedimientos que para el Ejemplo 76 usando isocianato-propano (rendimiento del 19 %). EM (EN): m/z = 463,3 [M+H].

Ejemplo 78m: Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-3-metiltiurea

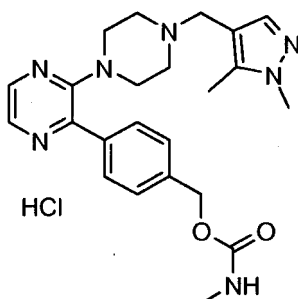
- 20 Disolver 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencilamina (115 mg, 0,30 mmol) en DCM (5 ml), en una atmósfera de nitrógeno, después añadir isocianato de metilo (22 mg, 0,30 mmol). Agitar la reacción durante 22,5 h a temperatura ambiente. Añadir otra porción de isotiocianato de metilo (10 mg, 0,13 mmol) y agitar durante 3 h. Detener la reacción con agua (10 ml), extraer con DCM (2 x 5 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, después concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 20:80 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo claro.
- 25 Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (92 mg, 63 %). EM (EN): m/z = 451 [M+H]⁺.

Ejemplo 79m: Clorhidrato del éster metílico del ácido {4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-carbámico

Disolver 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencilamina (200 mg, 0,53 mmol) en DCM (5 ml). Añadir trietilamina (0,15 ml, 1,06 mmol), después cloroformiato de metilo (0,04 ml, 0,53 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Detener la reacción con agua (10 ml), retirar la fase orgánica usando un IST Phase Separator Frit®. Concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 20:80 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (213 mg, 84 %). EM (EN): m/z = 436 [M+H]⁺.

Ejemplo 80m: Clorhidrato de 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil éster del ácido dimetil-carbámico

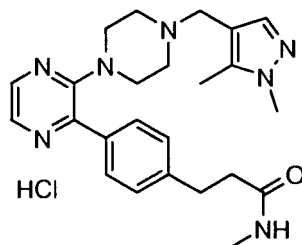
Agitar {4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol (200 mg, 0,53 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Añadir hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 32 mg, 0,79 mmol), agitar durante 30 min y después añadir cloruro de dimetil carbamoilo (0,04 ml, 0,58 mmol). Agitar la reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Añadir agua (20 ml), después, hidrogenocarbonato sódico ac. saturado (5 ml), extraer con DCM (3 x 20 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 15:85 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite transparente. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (79 mg, 30 %). EM (EN): m/z = 450 [M+H]⁺.

Ejemplo 81m: Clorhidrato de 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil éster del ácido metil-carbámico

Disolver {4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol (200 mg, 0,53 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Añadir carbonil diimidazol (94 mg, 0,58 mmol) y agitar durante 20 h. Añadir una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2 M, 2 ml, 4,0 mmol) y agitar la reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Detener la reacción con agua (10 ml), después extraer con DCM (2 x 10 ml), pasar a través de un IST Phase Separator Frit® y concentrar. Purificar por HPLC de fase inversa de pH bajo y formar la base libre pasando a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 3 M en metanol. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo

una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (28 mg, 12 %). EM (EN): $m/z = 436 [M+H]^+$

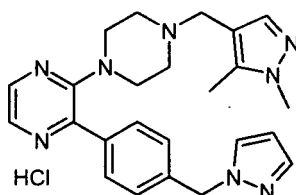
Ejemplo 82m: Clorhidrato de 3-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-N-metil-propionamida



5

Agitar ácido 3-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-propionico (420 mg, 1,0 mmol) en cloruro de tionilo (3 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Concentrar al vacío y después agitar en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. Añadir una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2 M, 10 ml) y agitar durante 1 h. Detener la reacción con metanol, después reducir los disolventes al vacío. Añadir agua (10 ml), extraer en DCM (3 x 20 ml) y pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar el filtrado y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 15:85 de metanol:DCM), para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo oscuro (210 mg, 45 %). EM (EN): $m/z = 434 [M+H]^+$.

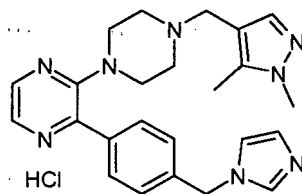
Ejemplo 83m: Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-pirazol-1-ilmetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo



Añadir hidruro sódico (0,172 g de una suspensión al 60 % en peso en aceite mineral; 2,59 mmol) a una solución de pirazol (0,183 g; 2,69 mmol) en DMF (5 ml). Enfriar la mezcla a 5 °C, agitar durante 30 min, retirar el baño de refrigeración, calentar a temperatura ambiente y agitar durante 30 min. Añadir diclorhidrato de 3'-(4-clorometil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,253 g, 0,540 mmol) en 6 ml de DMF y agitar durante 20 h a temperatura ambiente. Inactivar con una solución de ac. al 10 % de ácido acético (9 ml), añadir metanol (volumen mínimo para conseguir una solución homogénea) y añadir a una columna SCX de 5 g (Varian; pre-enjuagada con MeOH). Eluir el producto en bruto con amoníaco 2 M en metanol (18 ml) y concentrar. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10 %/diclorometano para dar 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-pirazol-1-ilmetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,140 g; 61 %). EM (EN)⁺ m/z : 429 (M+H)⁺. Purificar por HPLC de fase inversa de pH alto y concentrar para dar la base libre pura. Disolver la base libre en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo 1 equiv. de una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (126 mg). EM (EN): $m/z = 429 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 84m: Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

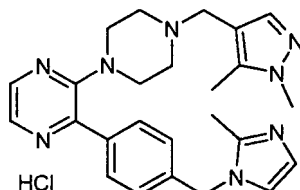


Agitar imidazol (116 mg, 1,84 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (7 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Añadir hidruro sódico (dispersión al 60 % en peso en aceite, 74 mg, 1,85 mmol) y agitar durante 30 min a temperatura

35

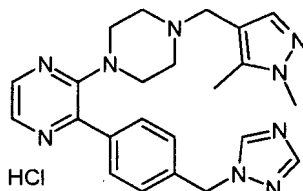
ambiente. Añadir diclorhidrato de 3'-(4-clorometil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (200 mg, 0,43 mmol) a temperatura ambiente y agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Detener la reacción con agua (20 ml), extraer con DCM (3 x 20 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 15:85 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite transparente. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color crema (119 mg, 65 %). EM (EN): m/z = 429 [M+H]⁺.

Ejemplo 85m: Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo



Agitar 2-metil imidazol (164 mg, 2,00 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Añadir hidruro sódico (dispersión al 60 % en peso en aceite, 77 mg, 2,00 mmol), después agitar durante 1 h a temperatura ambiente. Añadir diclorhidrato de 3'-(4-clorometil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (233 mg, 0,50 mmol) a temperatura ambiente, seguido de yoduro sódico (75 mg, 0,50 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 20 h. Detener la reacción con agua (20 ml), extraer con DCM (3 x 10 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar HPLC de fase inversa de pH alto y concentrar para dar la base libre. Disolver la base libre en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo 1 equiv. de una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo claro (124 mg, 52 %). EM (EN): m/z = 443 [M+H]⁺.

Ejemplo 86m: Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

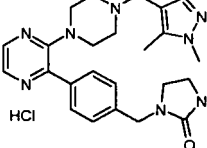


Agitar 1,2,4-triazol (138 mg, 2,00 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Añadir hidruro sódico (dispersión al 60 % en peso en aceite, 77 mg, 2,00 mmol), después agitar durante 1 h a temperatura ambiente. Añadir diclorhidrato de 3'-(4-clorometil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (233 mg, 0,50 mmol) a temperatura ambiente, seguido de yoduro sódico (75 mg, 0,50 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 20 h. Detener la reacción con agua (20 ml), extraer con DCM (3 x 10 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 15:85 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (118 mg, 53 %). EM (EN): m/z = 430 [M+H]⁺.

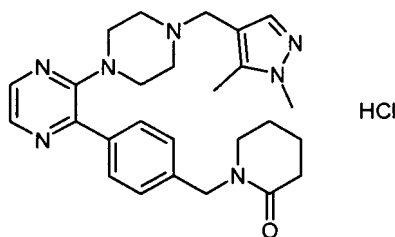
Preparar los Ejemplos 87-88 esencialmente como se ha descrito para el Ejemplo 86 usando el heterociclo adecuado y diclorhidrato de 3'-(4-clorometil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo. Los rendimientos dados son para la transformación en dos etapas a partir de cloruro de bencilo para dar la sal de HCl final.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H]
87m		Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	23	430

(Continuación)

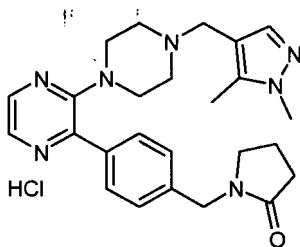
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H]
88m		Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]- bencil}-imidazolidin-2-ona	21	447

Ejemplo 89m: Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-piperidin-2-ona

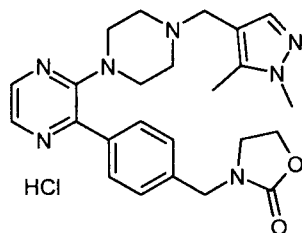


- 5 Añadir hidruro sódico (0,175 g de una suspensión al 60 % en peso en aceite mineral; 2,62 mmol) a una solución de piperidin-2-ona (0,270 g, 2,73 mmol) en DMF (5 ml). Enfriar la mezcla a 5 °C, agitar durante 30 min, retirar el baño de refrigeración, calentar a temperatura ambiente y agitar durante 30 min. Añadir diclorhidrato de 3'-(4-clorometil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,253 g; 0,540 mmol) en 6 ml de DMF y agitar durante 20 h a temperatura ambiente. Inactivare con una solución ac. al 10 % de ácido acético (9 ml), añadir metanol (volumen mínimo para conseguir una solución homogénea) y añadir a una columna SCX de 5 g (Varian; pre-enjuagada con MeOH). Eluir el producto en bruto con amoníaco 2 M en metanol (18 ml) y concentrar. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo metanol al 0-10 %/DCM para dar 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-piperidin-2-ona (0,180 g, 73 %). EM (EN⁺) m/z: 460 (M+H)⁺. Purificar por HPLC de fase inversa de pH alto y concentrar para dar la base libre.
- 10
- 15 Disolver la base libre en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo 1 equiv. de una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (164 mg, 66 %). EM (EN): m/z = 460 [M+H]⁺.

Ejemplo 90m: Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-pirrolidin-2-ona

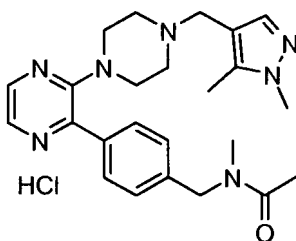


- 20 Agitar pirrolidinona (0,14 ml, 1,85 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Añadir hidruro sódico (dispersión al 60 % en peso en aceite, 74 mg, 1,85 mmol), después más cantidad de N,N-dimetilformamida seca (5 ml), agitar durante 30 min a temperatura ambiente, después a 40 °C durante 30 min. Añadir diclorhidrato de 3'-(4-clorometil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (200 mg, 0,46 mmol) a temperatura ambiente, seguido de yoduro sódico (69 mg, 0,46 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 90 min. Detener la reacción con agua (15 ml), extraer con DCM (3 x 10 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 3,5 M en metanol. Purificar adicionalmente (cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 20:80 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo claro.
- 25
- 30 Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo rosa (142 mg, 64 %). EM (EN): m/z = 446 [M+H]⁺.

Ejemplo 91m: Clorhidrato de 3-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-oxazolidin-2-ona

- 5 Agitar oxazolidin-2-ona (160 mg, 1,85 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (7 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Añadir hidruro sódico (dispersión al 60 % en peso en aceite, 74 mg, 1,85 mmol) y agitar durante 30 min a temperatura ambiente. Añadir diclorhidrato de 3'-(4-clorometil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (200 mg, 0,46 mmol) a temperatura ambiente, seguido de yoduro sódico (69 mg, 0,46 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 17 h. Detener la reacción con agua (20 ml), extraer con DCM (3 x 15 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoniaco 3,5 M en metanol. Purificar adicionalmente (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 15:85 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un sólido de color amarillo claro. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo rosa (142 mg, 64 %). EM (EN): m/z = 448 [M+H]⁺.
- 10
- 15 Preparar los Ejemplos 92-93 esencialmente como se ha descrito para el Ejemplo 91 usando el heterociclo adecuado y diclorhidrato de 3'-(4-clorometil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo. Los rendimientos mostrados son para la transformación de dos etapas a partir del cloruro de bencilo para dar la sal de HCl.

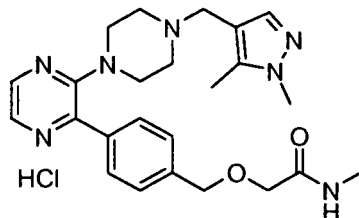
Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H]
92 m		Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-[4-(1,1-dioxo-λ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	60	496
93m		Clorhidrato de 3-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-tiatzolidin-2,4-diona	25	478

Ejemplo 94m: Clorhidrato de N-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-N-metil-acetamida

- 20 Disolver N-metil acetamida (187 mg, 2,55 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Añadir hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 102 mg, 2,55 mmol), agitar durante 1 h, después añadir diclorhidrato de 3'-(4-clorometilfenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (300 mg, 0,64 mmol) y yoduro sódico (96 mg, 0,64 mmol). Agitar la reacción a 50 °C durante 20 h, detener después con agua (10 ml). Extraer con DCM (4 x 10 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Purificar usando cromatografía SCX-2, eluyendo con amoniaco 3 M en metanol y purificar adicionalmente usando cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 5:95 de metanol:DCM). Disolver el aceite transparente en acetonitrilo y añadir HCl ac. 2 M y agua, después liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo
- 25

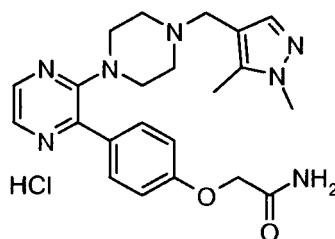
claro (87 mg, 29 %). EM (EN): $m/z = 434$ [M+H].

Ejemplo 95m: Clorhidrato de 2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-benciloxi}-N-metil-acetamida



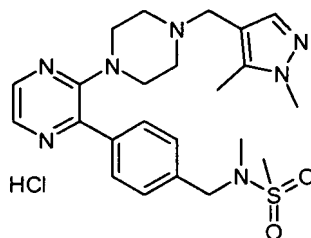
- 5 Disolver {4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol (189 mg, 0,50 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (3 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Añadir hidruro sódico (dispersión al 60 % en peso en aceite, 24 mg, 0,60 mmol), agitar la reacción durante 1 h, después añadir 2-cloro-N-metil-acetamida (56 mg, 0,53 mmol) y agitar la reacción durante 20 h. Detener la reacción con agua (50 ml), después extraer con DCM (3 x 20 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 20:80 de metanol:DCM), concentrar para dar la base libre en forma de un aceite.
- 10 Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (90 mg, 40 %). EM (EN): $m/z = 450$ [M+H].

Ejemplo 96m: Clorhidrato de 2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenoxi}-acetamida

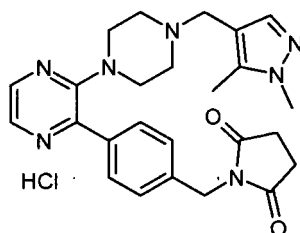


- 15 Disolver 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenol (182 mg, 0,50 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (3 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Añadir hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 24 mg, 0,60 mmol), agitar la reacción durante 1 h, después añadir cloroacetamida (49 mg, 0,53 mmol) y agitar la reacción durante 20 h. Detener la reacción con agua (50 ml), extraer con DCM (3 x 10 ml) y pasar a través de un IST Phase Separator Frit®. Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 20:80 de metanol:DCM), concentrar para dar la base libre en forma de un aceite. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato, añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (164 mg, 72 %). EM (EN): $m/z = 422$ [M+H].
- 20

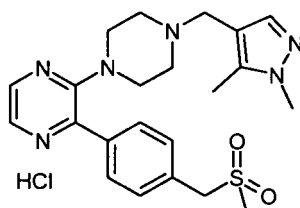
Ejemplo 97m: Clorhidrato de N-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-N-metil-metanosulfonamida



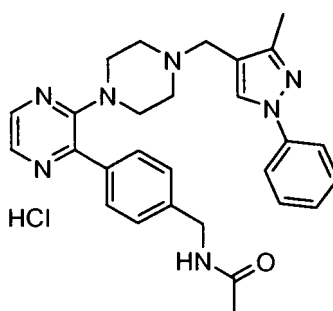
- 25 Disolver N-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-metanosulfonamida (200 mg, 0,44 mmol) en DCM seco (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Añadir trifetilfosfina (173 mg, 0,66 mmol) y agitar durante 20 min a temperatura ambiente. Añadir metanol (0,02 ml, 0,53 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,09 ml, 0,53 mmol) y agitar durante 2 h. Añadir agua (10 ml), extraer con DCM (3 x 10 ml), pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit® y concentrar. Purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 15:85 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite transparente. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (120 mg, 53 %). EM (EN): $m/z = 470$ [M+H].
- 30

Ejemplo 98m: Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-pirrolidin-2,5-diona

Disolver succinimida (99 mg, 1,0 mmol) en DCM seco (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Añadir trifenilfosfina (408 mg, 1,5 mmol) y agitar durante 20 min a temperatura ambiente. Añadir {4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol (378 mg, 1,0 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,19 ml, 1,1 mmol) y agitar durante 20 h. Añadir agua (10 ml), extraer con DCM (2 x 5 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Purificar adicionalmente (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 5:95 metanol: DCM), para dar la base libre en forma de un aceite de color amarillo claro. Purificar de nuevo por HPLC de fase inversa de pH bajo y formar la base libre pasando a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 3,5 M en metanol. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (127 mg, 26 %). EM (EN): m/z = 460 [M+H]⁺.

Ejemplo 99m: Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-metanosulfonilmetilfenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

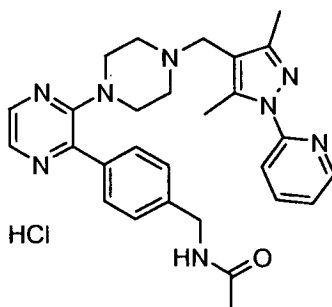
Agitar metano sulfinato sódico (188 mg, 1,84 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Añadir diclorhidrato de 3'-(4-clorometil-fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (200 mg, 0,46 mmol) a temperatura ambiente, seguido de yoduro sódico (69 mg, 0,46 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 20 h. Detener la reacción con agua (10 ml), extraer con DCM (3 x 10 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar por cromatografía SCX-2®, lavando con metanol, después eluyendo con amoníaco 3,5 M en metanol. Purificar adicionalmente (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 15:85 de metanol:DCM), para dar la base libre en forma de un aceite transparente. Disolver el aceite en acetonitrilo y convertir en la sal clorhidrato añadiendo una solución ac. 2 M de HCl. Añadir agua y liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (36 mg, 17 %). EM (EN): m/z = 441 [M+H]⁺.

Ejemplo 100m: Clorhidrato de N-{4-[4-(3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-acetamida

Cargar un tubo para carrusel con carbonato potásico (185 mg, 1,34 mmol), 3'-cloro-4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo, (200 mg, 0,54 mmol), ácido (4-acetamidometilfenil) borónico (127 mg, 0,65 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (13 mg, 0,011 mmol) en DMA (2 ml). Purgar con

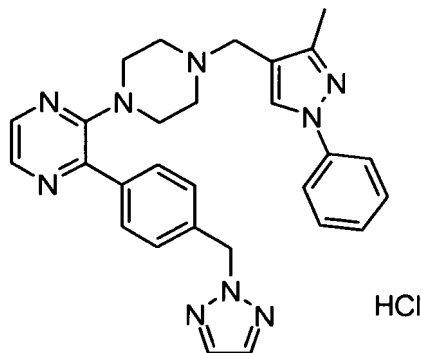
5 nitrógeno y dejar en agitación en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante una noche. Enfriar la reacción a temperatura ambiente. Diluir con agua (10 ml), extraer con DCM (3 x 10 ml) y descartar la fase ac. Concentrar a sequedad. Purificar el material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con (2/98 a 5/95 de metanol:DCM), después por HPLC preparativa para dar la base libre (101 mg). Preparar la sal clorhidrato añadiendo HCl y liofilizar la solución para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (86 mg, 30 %). EM (EN): $m/z=482$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 101m: Clorhidrato de N-{4-[4-(3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-acetamida



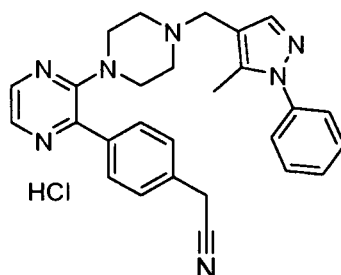
10 Añadir triacetoxiborohidruro sódico (231 mg, 1,04 mmol) a una solución de N-[4-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinil-3'-il)-bencil]-acetamida (215 mg, 0,69 mmol) y 3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carboxaldehído (208 mg, 1,03 mmol) en THF (3,5 ml). Mantener la agitación durante 3 h e inactivar añadiendo NaHCO_3 (5 ml). Extraer con DCM (3 x 10 ml) y descartar la fase ac. filtrando a través de un IST Phase Separator Frit®. Concentrar a sequedad y purificar por HPLC preparativa, después purificar por cromatografía de intercambio iónico SCX-2®, eluyendo con NH_3 2 M en MeOH para dar la base libre. Preparar la sal clorhidrato añadiendo HCl y liofilizar la solución para dar el compuesto del título (200 mg, 54 %). EM (EN): $m/z=497$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 102m: Clorhidrato de 4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo



20 Añadir hidruro sódico (173 mg, 4,33 mmol) a una solución de 1H-1,2,3-triazol (308 mg, 4,33 mmol) en DMF (3 ml). Mantener la agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h y después añadir yoduro sódico (162 mg, 1,08 mmol) y una solución de 3'-(4-clorometil-fenil)-4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipirazinilo (495 mg, 1,08 mmol) en DMF (8 ml). Mantener la agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 20 h. Inactivar añadiendo agua (10 ml), lavar con DCM (3 x 10 ml) y descartar la fase ac. Concentrar a sequedad para dar una mezcla de 4-(3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipirazinilo y 4-(3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipirazinilo. Purificar en primer lugar por HPLC preparativa, después por cromatografía de intercambio iónico SCX-2®, eluyendo con NH_3 2 M en MeOH para dar 4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (98 mg). EM (EN): $m/z=492$ $[M+H]^+$ 2 min.

30 Preparar la sal clorhidrato añadiendo HCl y liofilizando la solución para dar el compuesto del título (98 mg, 18 %, EM (EN): $m/z=492$ $[M+H]^+$).

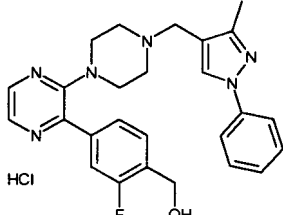
Ejemplo 103m: Clorhidrato de {4-[4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-acetonitrilo

- 5 Agitar juntos 3'-cloro-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (177 mg, 0,480 mmol), ácido 4-(cianometil)bencenoborónico (93 mg, 0,576 mmol), carbonato potásico (159 mg, 1,15 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,003 g, 0,003 mmol) y agua (1 ml), en N,N-dimetilacetamida (2 ml), a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, después calentar a 120 °C durante 4 h. Enfriar a temperatura ambiente, diluir con agua (5 ml) y extraer con DCM (3 x 20 ml). Pasar los extractos de DCM combinados a través de un IST Phase Separator Frit®, concentrar y purificar (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 5:95 de metanol:DCM).
- 10 Secar en un horno de vacío durante una noche, después disolver el aceite de color amarillo en acetonitrilo. Añadir HCl ac. 2 M y agua, y después liofilizar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo oscuro (168 mg, 72 %). EM (EN): m/z = 450,2 [M+H].

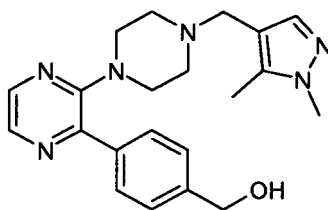
Los compuestos de los ejemplos 104-107 se preparan esencialmente como en el Ejemplo 103, usando el cloruro adecuado y ácido borónico.

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H]
104m		Clorhidrato de {4-[4-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-acetonitrilo	62	464,2
105m		Clorhidrato de N-{4-[4-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-acetamida	69	496
106m		Clorhidrato de {4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-acetonitrilo	52	450

(Continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	Rendimiento (%)	EM (EN) [M+H]
107m		Clorhidrato de {2-fluoro-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol	59	459

Ejemplo 108m: {4-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-fenil}-metanol



- 5 El compuesto del título se prepara usando procedimientos, esencialmente como se ha descrito para N-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-metanosulfonamida, usando ácido 4-hidroximetilborónico. (0,380 g, 100 %). EM (EN): m/z = 379 [M+H]⁺.

- 10 Los antagonistas del receptor de 5-HT₇ de la presente invención son relativamente selectivos por el receptor de 5-HT₇. Los compuestos de la presente invención son, en particular, relativamente selectivos por el receptor de 5-HT₇ en comparación con otros subtipos de receptores de 5-HT y específicamente por los receptores de 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. Esta selectividad se demuestra en los siguientes ensayos de unión a receptores y ensayos de actividad con antagonistas de receptores.

Preparación de membranas:

- 15 Para los ensayos de afinidad y actividad antagonista las membranas se prepararon esencialmente de la siguiente manera. Células AV-12, que expresaban de manera estable el receptor de 5-HT₇, se cultivaron en una monocapa en matraces T-150 5 x en DMEM/F12 (3:1) FBS al 5 %, HEPES 20 mM, geneticina 400 mg/ml, tobramicina 50 mg/ml. Después del cultivo hasta una confluencia del 90 %, el medio se sustituyó por medio Hybritech que contenía suero de caballo al 2 %, sulfato de dextrano 100 mg/ml, nucellin 1 mg/ml, transferrina humana 1 mg/ml (parcialmente saturada con hierro), tobramicina 50 mg/ml, HEPES 20 mM, geneticina 100 mg/ml, pluronic F68 al 0,04 %. Las células se cultivaron durante una noche para acondicionar el medio. A la mañana siguiente, el medio acondicionado (~ 150 ml total) se retiró y se puso aparte en un envase estéril. Las células se sometieron a digestión con tripsina y se recogieron en el medio acondicionado. Se añadió medio de suspensión recién preparado para llevar el volumen total a 500 ml y a una densidad celular de 5 x 10⁵ células/ml. El volumen del cultivo en suspensión se incrementó repetidamente durante las 3 semanas siguientes hasta el volumen y densidad deseados hasta la recogida (aprox. a una densidad celular diana de 3,5 - 4,0 x 10⁶ células por ml). Las células se recogieron por centrifugación a 1.500 g a 4 °C durante 30 minutos. El sobrenadante se decantó y los sedimentos celulares se resuspendieron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) enfriada con hielo. La suspensión celular se dividió en alícuotas en tubos de centrifuga de 50 ml y se centrifugaron a 1.500 g a 4 °C durante 15 minutos. El sobrenadante se retiró, los sedimentos se pesaron y después se congelaron en hielo seco.

- 35 Para preparar las membranas, los sedimentos anteriores se resuspendieron en tampón Tris enfriado con hielo (Tris HCl 20 mM, pH 7,4 a 23 °C, EDTA 5 mM) y se homogeneizaron con un molino tisular de tipo Wheaton. Posteriormente el lisado se centrifugó a 200 x g durante 5 min. a 4 °C para sedimentar grandes fragmentos que se descartaron. El sobrenadante se recogió y se centrifugó a 40.000 x g durante 60 min a 4 °C. El sedimento resultante se resuspendió en un tampón final que contenía Tris HCl 50 mM y EDTA 0,5 mM, pH 7,4. Las preparaciones de membrana se congelaron instantáneamente sobre hielo seco y se conservaron a -80 °C. Las concentraciones de proteína se determinaron mediante el procedimiento de Bradford. Anal. Biochem., 72: 248-254, 1976.

- 40 Para los ensayos funcionales de AMPc, las células que expresaban 5-HT₇ a partir de lo anterior, se cultivaron en matraces de 150 cm² y se procesaron esencialmente de la siguiente manera. El medio se aspiró de los matraces y las células se lavaron con PBS 1 ml. Las células se sometieron a digestión con tripsina y se resuspendieron en medio completo. Una muestra de las células se contabilizó y el resto se centrifugó, como se ha indicado anteriormente, durante 3 minutos. El sedimento celular resultante se resuspendió en PBS a una concentración de 1 x 10⁶ células por ml y se usó directamente como se describe en el ensayo de AMPc.

Afinidad por el receptor de 5-HT₇: ensayo de unión a radioligando:

La unión de 5-HT a [³H] se realizó usando modificaciones de las condiciones del ensayo indicadas por Kahl y col. (J. Biomol Screen, 2: 33-40 (1997), esencialmente de la siguiente manera. Se realizaron ensayos de unión a radioligando en placas de microtitulación de 96 pocillos, en un volumen total de 125 µl que contenía el siguiente tampón de reacción: Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,2 mM, pargilina 10 mM, ascorbato al 0,1 %, pH 7,4 a temperatura ambiente. La unión competitiva se realizó usando once concentraciones del compuesto de ensayo que variaban de 0,1 a 10.000 nM, en presencia de [³H]5-HT 1 nM. La 5-HT no marcada (10 µM) se usó para definir la unión no específica. La reacción de unión se inició por adición de 0,15 µg de homogeneizado de membrana (2,5 µg/µl) y 0,5 mg de fluoromicroesferas de ensayo de proximidad por escintilación. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente durante 3 horas y después se contabilizaron en un contador de escintilación Trilux de Microbeta™ para detectar el radioligando unido al receptor. Los datos de unión se analizaron mediante análisis de ajuste de 4 parámetros asistido por ordenador (ID Business Solutions Ltd, Guildford, Surrey, RU). Los valores de CI₅₀ se transformaron en valores de K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Biochem. Pharmacol., 22: 3099-3108 (1973).

Las afinidades de unión de los compuestos de la presente invención pueden determinarse esencialmente como se ha descrito anteriormente y se encuentra que generalmente tienen una excelente afinidad por el receptor de 5-HT₇. Los valores de K_i son generalmente ≤ 500 nM. Los compuestos preferidos tienen valores de K_i ≤ 50 nM. Los compuestos más preferidos son aquellos con valores de K_i ≤ 20 nM. Los compuestos ilustrados se sometieron a ensayo esencialmente como se describe y se encontró que tenían valores de K_i ≤ 200 nM. El compuesto del Ejemplo 142 se sometió a ensayo esencialmente como se describe y se encontró que tenía un valor de K_i de aproximadamente 44 nM.

La afinidad por otros subtipos de receptores de serotonina, así como para los receptores alfa 1 y 2 adrenérgicos, puede determinarse fácilmente modificando el ensayo de unión a receptor por radioligando descrito anteriormente usando membranas derivadas de las células que expresan establemente el subtipo de receptor deseado incluyendo los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, así como los subtipos de receptores de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT₅ y 5-HT₆. La proporción de selectividad de K_{i-x} / K_{i-5HT7}, en la que K_{i-x} es la K_i para el receptor que se está comparando, es indicativa de la afinidad relativa de un compuesto por el receptor de 5-HT₇. Las afinidades de unión de los compuestos de la presente invención pueden determinarse para estos tipos de receptores adicionales y se encuentra que generalmente tienen proporciones de selectividad ≥ 2,0 frente a otros receptores serotoninérgicos. Los compuestos preferidos tienen proporciones de selectividad de ≥ 10. Generalmente, las proporciones de selectividad contra los receptores andronérgicos se encuentra que son > 20-100. Los compuestos ilustrados se sometieron a ensayo y se encontró que tenían proporciones de selectividad contra otros receptores serotoninérgicos de ≥ 2 y contra receptores andronérgicos de ≥ 2. El compuesto del Ejemplo 142 se sometió a ensayo esencialmente como se describe y se encontró que tenía el siguiente perfil de selectividad.

Receptor	K _i (nM)
5-HT _{1A}	1250
5-HT _{1B}	>3580
5-HT _{1D}	>2400
5-HT _{2A}	>7470
5-HT _{2B}	>3160
5-HT _{2C}	>8200
5-HT ₄	>6310
5-HT ₅	>7020
5-HT ₆	>1790
5-HT ₇	44
alfa 1 adrenérgico	>1440
alfa 1 adrenérgico	933

Ensayo antagonista funcional: Medición de la formación de AMPc:

El receptor de 5-HT₇ se acopla funcionalmente a una proteína G, según se mide por la capacidad de la serotonina y fármacos serotoninérgicos para estimular la producción de AMPc en células CHO transfectadas con el receptor de 5-HT₇ (Ruat, y col., Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 90: 8547-8551, 1993). Por consiguiente, la actividad funcional del receptor puede medirse midiendo la actividad adenilato ciclasa usando un kit de ensayo de fluorescencia homogénea, resuelta en el tiempo, basado en células, disponible en el mercado, como por ejemplo el kit producido por Cisbio-US, Inc. (Bedford, MA). Esencialmente, y usando el protocolo y los reactivos proporcionados por el fabricante, se usan aproximadamente 20.000 células AV-12 que expresan el receptor de 5-HT₇ humano (como se ha

descrito anteriormente) con concentraciones de dosis del compuesto de ensayo en el intervalo descrito para el ensayo de unión. Las curvas de respuesta a la dosis, CE-90, para 5-HT se miden en paralelo para demostrar antagonismo competitivo. En cada experimento también se realizó una curva patrón para el AMPc. Después de leer las placas de ensayo en un instrumento Envision™ (Perkin-Elmer, Wellesley MA), los datos se normalizaron con respecto a la curva patrón y se transformaron en inhibición porcentaje para el análisis de datos como se describe anteriormente para los resultados de ensayo de unión a receptor. El valor K_b (nM) se calculó como una medida de la fuerza antagonista del compuesto.

Los compuestos de la presente invención pueden someterse a ensayo esencialmente como se ha descrito anteriormente y se encontró que son generalmente antagonistas del receptor de 5-HT₇. Los compuestos preferidos son antagonistas completos del receptor de 5-HT₇. Otros compuestos preferidos son aquellos que tienen un porcentaje de inhibición > 75 %. Otros compuestos aún preferidos son aquellos que tienen un valor K_b < 50 nM. El compuesto del Ejemplo 74 se sometió a ensayo esencialmente como se describe y se encontró que era un antagonista completo mostrando un valor K_b de aproximadamente 44 nM (inhibición = aproximadamente 96 %).

Modelo en animales de extravasación de proteínas plasmáticas (EPP) en la duramadre.

El modelo de extravasación de proteínas plasmáticas en la duramadre es un modelo establecido para la migraña. La capacidad de un compuesto de ensayo para reducir la extravasación de proteínas plasmáticas en la duramadre en las condiciones de ensayo se considera indicativa de la capacidad del compuesto para reducir o prevenir la inflamación de la duramadre que se piensa que es sintomático de migraña. (véase Johnson, K. W., y col., Neuroreport, 8 (1997) 2237-2240).

Para someter a ensayo los compuestos, para determinar su capacidad para reducir o prevenir la extravasación de proteínas plasmáticas en la duramadre, se anestesiaron ratas macho Sprague-Dawley de Harlan (250-350 g) con pentobarbital sódico (65 mg/kg, i.p.) y se pusieron en un bastidor estereotáxico (Instrumentos de David Kopf) con la varilla incisiva ajustada a -2,5 mm. Después de una incisión con escalpelo sagital en la línea media, se perforaron 2 pares de orificios bilaterales a través del cráneo (de 3,2 mm posteriormente, 1,8 y 3,8 mm lateralmente, todas las coordinadas en relación al bregma). A través de los orificios en ambos hemisferios, a una profundidad de 9,2 mm, se colocaron pares de electrodos de estimulación de acero inoxidable, aislados salvo en las puntas (Rhodes Medical Systems, Inc.).

El compuesto de ensayo se administró por vía intravenosa (i.v.) en la vena femoral a un volumen de dosificación de 1 ml/kg. Aproximadamente 8 minutos después de la inyección, los animales recibieron albúmina de suero bovino marcada con isotiocianato de fluoresceína (FITC-BSA) (20 mg/kg, i.v.). La FITC-BSA funciona como un marcador para la extravasación de las proteínas. Diez minutos después de la inyección del compuesto de ensayo, el ganglio trigémino izquierdo se estimuló eléctricamente durante 5 minutos a una intensidad de corriente de 1,0 mA (5 Hz, impulso de 5 msec cada 200 msec) con un Estimulador Modelo S48 de Grass Instrument con una unidad de aislamiento fotoeléctrico PSIU6 (Grass-Telefactor).

Como alternativa, a ratas en ayunas durante una noche se les administró, por vía oral, el compuesto de ensayo mediante sonda a un volumen de 2 ml/kg. Aproximadamente 50 minutos después de la dosificación, los animales se anestesiaron y se pusieron en el bastidor estereotáxico, como se ha descrito anteriormente. Los animales recibieron FITC-BSA (20 mg/kg, i.v.) 58 minutos después de la dosificación p.o. Sesenta minutos después de la dosificación del compuesto, los animales se estimularon eléctricamente, como se ha descrito anteriormente.

Cinco minutos después de finalizar la estimulación, los animales se sacrificaron por desangramiento con 40 ml de solución salina. La parte superior del cráneo se extirpó y las muestras de las membranas de la duramadre se extirparon de ambos hemisferios, se lavaron con agua y se extendieron sobre portaobjetos de microscopio. Una vez secos, los tejidos se cubrieron con un cubreobjetos con una solución de agua/glicerol al 70 %.

La cantidad de FITC-BSA para cada muestra se cuantificó con un microscopio de fluorescencia (Zeiss) equipado con un monocromador de rejilla, un espectrofotómetro y una plataforma accionada por ordenador. Las mediciones de fluorescencia se tomaron en 25 puntos en una rejilla de 5 x 5 en etapas de 500 μ m en cada muestra de duramadre con una longitud de onda de excitación de aproximadamente 490 nm y una intensidad de emisión medida a aproximadamente 535 nm. Se determinó la media y la desviación típica de las 25 mediciones.

La extravasación inducida por la estimulación eléctrica del ganglio trigémino es un efecto ipsilateral (es decir solo se produce en el lado de la duramadre en el que se estimuló el ganglio trigémino). Esto permite el uso de la otra mitad (no estimulada) de la duramadre como control. Se calcula la proporción de la cantidad de extravasación en la duramadre del lado estimulado, con respecto a la cantidad de extravasación en el lado no estimulado. Los animales de control, a los que únicamente se les administró solución salina, dieron una proporción de aproximadamente 2.0. En cambio, un compuesto que impida eficazmente la extravasación en la duramadre del lado estimulado daría una proporción de aproximadamente 1,0.

Los compuestos de la presente invención pueden someterse a ensayo esencialmente como se ha descrito anteriormente y se encuentra que normalmente reducen de manera significativa la extravasación en la duramadre. Los

compuestos preferidos son aquellos que impiden eficazmente la extravasación. El compuesto del Ejemplo 127 se sometió a ensayo esencialmente como se describe y se encontró que tenía una proporción de aproximadamente 1,16.

Modelo con formalina de dolor persistente

El “modelo con formalina” de dolor persistente, particularmente para dolor inflamatorio y dolor neuropático, es bien conocido y puede usarse para someter a ensayo los compuestos con respecto al bloqueo del dolor y/o a la actividad analgésica. (véase Shibata M. y col., Pain (1989) 38: 347-352; y Tjolsen A. y col., Pain (1992) 51: 5-17).

Ratas macho Sprague Dawley (Harlan Labs, Indianapolis, IN), con un peso de aproximadamente 200-250 g, se mantuvieron a una temperatura (21-23 °C) y luz (12 h de luz/12 h de oscuridad) constantes, con libre acceso a agua y alimento durante 7 días antes del ensayo. Todo el ensayo se realizó durante el ciclo de luz después de ayunar durante la noche y realizándose el ensayo a temperatura ambiente mantenida a temperatura constante (21-23 °C).

La medición del comportamiento relacionado con el dolor después de la inyección de formalina en la superficie dorsal o plantar de la pata trasera de la rata normalmente implica puntuar manualmente el tiempo que están lamiendo o encogiéndose la pata inyectada (Shibata M. y col. anteriormente). La puntuación también puede automatizarse en base al procedimiento de Jett y Michelson (Jett M. F. y Michelson S. (1996), “The formalin test in rat: validation of an automated system.” Pain 64: 19-25), usando cámaras de sobresalto disponibles en el mercado (Modelo SR-Lab, San Diego Instruments, San Diego, CA) que detectan movimientos de las ratas mediante un acelerómetro.

A los animales se les administró vehículo o compuesto de ensayo y se dispusieron individualmente en cilindros de sujeción. A determinados momentos, las ratas se retiraron de los cilindros y se les administró formalina (50 µl de una solución al 5 % en solución salina) por vía subcutánea en la superficie plantar de la pata trasera derecha y se volvieron a poner inmediatamente en los cilindros. Después, los cilindros se dispusieron sobre las células de carga del sistema de detección y se controló la respuesta de manera continuada durante 60 minutos en bins de 1 segundo (es decir periodos de recogida). Como han descrito anteriormente Jett y Michelson, los movimientos inducidos por formalina, “sucesos”, detectados por el sistema, incluyen lamer y encoger la pata afectada. La cantidad de sucesos [el número de bins de 1 segundo con > 20 unidades de carga (movimientos iniciales)] se totaliza en intervalos de 5 minutos. La administración de formalina da como resultado sucesos que se producen en 2 fases, una fase temprana de sucesos de 0-5 min. después de la administración de formalina (correspondiente a la fase temprana del ensayo de formalina mediante el procedimiento manual) y una fase tardía durante el periodo posterior de 10-40 minutos (correspondiente a la fase tardía del ensayo de formalina mediante el procedimiento manual).

Los datos se evaluaron por análisis de varianza de una vía (ANOVA) y los contrastes apropiados se analizaron mediante el ensayo de la *t* de Dunnett para comparaciones bilaterales usando el programa de análisis estadístico JMP (v5.1.1 SAS Institute Inc., Cary, NC). Se consideró que las diferencias eran significativas si el valor de *p* era menor de 0,05. Los datos se presentaron como media con errores típicos de la media ($\pm$ ETM).

Los compuestos de la presente invención pueden someterse a ensayo esencialmente como se ha descrito anteriormente y por lo general se encuentra que reducen significativamente la cantidad de sucesos en comparación solo con vehículo. El compuesto del Ejemplo 19 se sometió a ensayo esencialmente como se ha descrito y se encontró que era activo en las fases tanto temprana como tardía.

Modelo ligamiento de nervios L5/L6 del mecanismo del dolor persistente:

El modelo de ligamiento de nervios L5/L6 (modelo de Chung) es un modelo bien establecido para el dolor persistente, específicamente dolor neuropático. Se realiza cirugía en ratas macho Sprague Dawley (Harlan, Indianapolis, IN), con un peso de 150-200 g en el momento de la cirugía, como se ha descrito anteriormente (Kim y Chung, 1992). En resumen, se produce una lesión neuropática ligando estrechamente los nervios espinales izquierdos L5 y L6 con anestesia por gas con una mezcla de isoflurano (3 % para inducción y 2 % para mantenimiento) y O₂. Después de la cirugía, el desarrollo del dolor neuropático se evalúa midiendo la sensibilidad mecánica de la pata lesionada con filamentos de von Frey con fuerzas de flexión en aumento (0,5 - 15 g) como describen Chaplan y col., en 1994. Se considera que los animales presentan dolor neuropático cuando presentan alodinia mecánica, es decir comportamiento de encogimiento de la pata en respuesta a la aplicación de una fuerza de flexión de menos de 2 g durante 2 días. Se administra el fármaco de ensayo o vehículo por vía i.p. y el umbral mecánico para el encogimiento de la pata se mide después de 0,5, 1, 2, 3, 4 y 6 h de la dosificación. La medición del umbral mecánico para el encogimiento de la pata también se realiza antes de la cirugía (control pre-operatorio). Los datos se expresan como la fuerza umbral necesaria para provocar una respuesta (g) como media $\pm$ E.T.M. (error típico de la media).

Los compuestos de la presente invención pueden someterse a ensayo esencialmente como se ha descrito anteriormente y se ha encontrado que generalmente aumentan, de manera significativa, la fuerza umbral necesaria para provocar una respuesta en comparación solo con vehículo. El compuesto del Ejemplo 186 se sometió a ensayo esencialmente como ha descrito y se encontró que era activo.

Modelo para la ansiedad de elevación de GMPc inducido por estrés mediante electrochoque plantar

El modelo para la ansiedad de elevación de GMPc inducido por estrés mediante electrochoque plantar es un modelo de ansiedad establecido, en el que el estrés a partir de un electrochoque inevitable en las patas induce una elevación en los niveles cerebelares de GMPc, cuya elevación se reduce o se bloquea por administración previa de compuestos ansiolíticos (Sethy y Oien (1991), *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, vol. 39, pg. 379-382). Resumiendo, ratones CF-1 macho adultos (25-30 g, Harlan, Indianapolis, IN) se introducen en jaulas con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h a una temperatura y humedad ambiental controladas. Los ratones se habitúan al medio durante al menos 3 días y todos los estudios se realizan entre las 9:00 de la mañana y las 12:00 del mediodía para reducir los efectos de fluctuaciones diurnas. A los ratones del ensayo se les administra una sola inyección intraperitoneal del compuesto de ensayo o control (el vehículo es DMSO al 3 %, reserva de emulfor al 20 %, reserva de ácido láctico al 10 %) y se sacrifican aproximadamente 30 minutos después de la dosificación, usando un haz de radiación por microondas (sistema de fijación de microondas modelo GA5013; Gerling Applied Engineering, Modesto, CA) enfocado sobre el cráneo durante 0,5 segundos a alta potencia. Este procedimiento conserva el contenido del GMPc en los tejidos. Después de la radiación por microondas, se extrae rápidamente del cráneo un pequeño trozo de corteza cerebelar (10-20 mg). El tejido se pesa y después se homogeneiza en 2 ml de ácido perclórico al 1,0 %. El homogeneizado tisular se conserva en hielo durante 30 minutos seguido de 5 minutos en un baño de agua en ebullición. A continuación el homogeneizado se centrifuga a 11.700 g durante 20 minutos. Después, 1 ml de sobrenadante se acetila con 40 µl de trietilamina y 20 µl de anhídrido acético, se somete a agitación vortical y se centrifuga a 13.000 g durante 20 minutos a 4 °C. Las muestras de cerebelo de ratón acetiladas se conservan a 4 °C hasta el análisis de GMPc por radioinmunoensayo con el kit de radioinmunoensayo en Placa ultrarrápida de GMPc marcado con ¹²⁵I (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Boston, MA) en muestras por duplicado para cada animal de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Para los grupos de ratones estresados, 30 minutos después la inyección, los ratones se someten a un choque plantar de 1,0 mA durante 10 segundos en una jaula Habitest Operant equipada con un piso modular de choque (Habitest Modular Test System, Coulbourn Instruments, Allentown, PA). Después los ratones se sacrifican y las muestras de la corteza cerebelar se procesan como se ha descrito.

Para cada animal, los niveles de GMPc se normalizan a un peso tisular húmedo y se usan para calcular las medias y el E.T.M. del grupo (normalmente 4-6 ratones por grupo). Todos los datos se analizan a escala logarítmica para corregir problemas con heterogeneidad de varianza. Para comparar cada grupo de tratamiento con el grupo vehículo, se realizaron análisis estadísticos usando ANOVA seguido por el procedimiento de Dunnett. El compuesto del Ejemplo 189 se sometió a ensayo esencialmente como se ha descrito anteriormente usando, como compuestos comparadores, los conocidos ansiolíticos, clordiazepóxido (Librium®) y alprazolam (Xanax®), así como el conocido antagonista de 5-HT₇, SB-269970 y se encontró que reducía significativamente la elevación de GMPc inducida por estrés.

Compuesto	Vehículo/estrés	1 mg/kg (ip, 30 min) / estrés	3 mg/kg (ip, 30 min) / estrés	10 mg/kg (ip, 30 min) / estrés	30 mg/kg (ip, 30 min) / estrés	60 mg/kg (ip, 30 min) / estrés
Ej. 186	239 [#] (22,5)		278 (33,9)	264 (25,6)	234 (34,4)	117* (25,1)
SB-269970	240 [#] (22,5)		270 (33,0)	225 (29,0)	171* (20,4)	
Clordiazepóxido	187 [#] (14,4)			129 (17,5)	106* (16,5)	71* (5,3)
Alprazolam	187 [#] (14,4)	60* (9,9)				

Todos los datos se normalizaron con respecto a los grupos de animales tratados con vehículo que no recibieron estrés por choque plantar (indicado en porcentaje). Los datos se indican como valores medios (e. t. m.). # p<0,01 frente a grupo tratado con vehículo/sin estrés; * p<0,05 frente a grupo tratado con vehículo/con estrés

Aunque es posible administrar los compuestos de la presente invención directamente sin ninguna formulación, normalmente los compuestos se administran en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un principio activo y al menos un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden administrarse mediante diversas vías incluyendo la vía oral, intranasal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular y pulmonar. Dichas formulaciones farmacéuticas y los procesos para prepararlas son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro, y col., eds., 19ª ed., Mack Publishing Co., 1995).

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mg, más normalmente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 30 mg del principio activo. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación al menos con un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

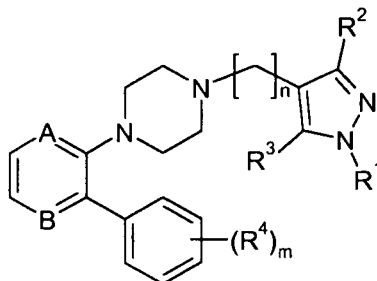
Generalmente los compuestos son eficaces a lo largo de un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo,

dosificaciones diarias normalmente se encontrarán dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg, como por ejemplo dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg/kg/día, en dosis sencillas o divididas. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada la determinará un médico, a la luz de las circunstancias en cuestión, incluyendo la afección que vaya a tratarse, la vía de administración seleccionada, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, peso y la respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente y por lo tanto los intervalos de dosificación anteriores no pretenden limitar, de ninguna manera, el alcance de la invención. En algunos casos pueden adecuarse niveles de dosificación por debajo del límite inferior anterior, mientras que en otros casos pueden usarse cantidades más grandes.

El tipo de formulación empleado para la administración de los compuestos de la presente invención puede dictaminarlo el compuesto particular empleado, el tipo de perfil farmacocinético deseado, a partir de la vía de administración seleccionada, y el estado del paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en la que:

- 5 Cada uno de A y B es independientemente -C(H)= o -N=, con la condición de que al menos uno de A y B sea -N=;
n es 1, 2 ó 3;
m es 0, 1, 2 ó 3;
R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en

- 10 i) hidrógeno, ii) alquilo (C₁-C₆)- opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano o 1 a 5 sustituyentes de flúor, o como alternativa, opcionalmente sustituido con hidroxilo y 1 a 3 sustituyentes de flúor, iii) cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₀-C₂)- opcionalmente sustituido con hidroxilo, iv) alquil (C₁-C₂)-O-alquilo (C₁-C₂)-, v) Ph¹-alquilo (C₀-C₂)-, vi) Ar¹-alquilo (C₀-C₂)-, vii) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-alquilo (C₀-C₃)-, viii) Ph¹-S(O)₂-, ix) Ar¹-S(O)₂-, x) alquil (C₁-C₂)-NH-alquilo (C₁-C₂)-, xi) (alquil (C₁-C₂))₂-N-alquilo (C₁-C₂)-, xii) alquil (C₁-C₂)-NH-C(O)-alquilo (C₀-C₂)-, xiii) (alquil (C₁-C₂))₂-N-C(O)-alquilo (C₀-C₂)-, xiv) pirrolidin-1-il-C(O)-alquilo (C₀-C₂)-, xv) alquil (C₁-C₂)-C(O)-NH-alquilo (C₁-C₂)-, xvi) alquil (C₁-C₂)-C(O)-N(alquil C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂)-, xvii) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-NH-alquilo (C₁-C₂)- y xviii) 2-oxo-oxazolidin-5-ilo-;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidrógeno, ii) halo, iii) hidroxilo, iv) alquilo (C₁-C₄)- opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano o 1 a 5 sustituyentes de flúor, y v) alquil (C₁-C₂)-O-alquilo (C₀-C₂)-;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo (C₁-C₄)-;

- 20 Cada R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en i) halógeno, ii) alquilo (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor, iii) alcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor, iv) ciclopropil-alquil (C₀-C₁)-O-, v) ciano, vi) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂- y vii) alquil (C₁-C₄)-C(O)-, o como alternativa, m es 1 ó 2, un sustituyente R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en viii) alquilo (C₁-C₄) sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), ciano y amino, ix) alquil (C₁-C₂)-O-C(O)-, x) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₂)-, xi) alquil (C₁-C₄)-C(O)-N(R⁶)-, xii) alquil (C₁-C₄)-C(O)-N(R⁶)-metilo-, xiii) ciclopropil-C(O)-NH-metilo-, xiv) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂-N(R⁶)-alquilo (C₁-C₂)-, xv) alquil (C₁-C₂)-O-alquil (C₀-C₂)-C(O)-N(R⁶)- opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo flúor, xvi) alquil (C₁-C₂)-O-alquil (C₀-C₂)-C(O)-N(R⁶)-metilo- opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo flúor, xvii) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-alquilo (C₁-C₂)-, xviii) alquil (C₁-C₂)-C(O)-NH-metil-C(O)-, xix) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-N(H)-metilo-, xx) (R⁶)(R⁷)N-C(S)-N(H)-metilo-, xxi) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-O-metilo-, xxii) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-metoxi- y xxiii) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-metoximetilo-, y si está presente, el segundo sustituyente R⁴ es flúor o cloro;

R⁶ es hidrógeno o metilo;

R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃);

- 35 Ph¹ es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor y alcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

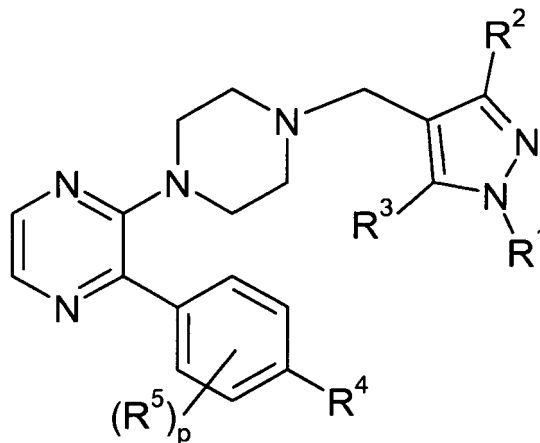
- 40 Ar¹ es un resto heteroarilo seleccionado entre piridilo, pirimidilo, imidazolilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo, estando cualquiera de los mismos opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo y etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que cada R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en i) halógeno, ii) alquilo (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor, iii) alcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor, iv) ciclopropil-alquil (C₀-C₁)-O-, v) ciano, vi) alquil (C₁-C₂)-S(O)₂- y vii) alquil (C₁-C₄)-C(O)-; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, en el que A y B son cada uno -N=.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que n es 1.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que m es 1 ó 2.
6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de la fórmula



5 en la que

R¹ se selecciona entre i) hidrógeno, ii) alquilo (C₁-C₃)- opcionalmente mono-sustituido con hidroxilo, iii) fenilo, iv) bencilo y v) piridilo;

R² se selecciona entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₃);

R³ se selecciona entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₃);

10 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en i) alquilo (C₁-C₄) adicionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), ciano y amino, ii) alquilo (C₁-C₂)-O-C(O)-, iii) alquilo (C₁-C₂)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₂)-, iv) alquilo (C₁-C₄)-C(O)-N(R⁶)-, v) alquilo (C₁-C₄)-C(O)-N(R⁶)-metilo-, vi) ciclopropil-C(O)-NH-metilo-, vii) alquilo (C₁-C₂)-S(O)₂-N(R⁶)-alquilo (C₁-C₂)-, viii) alquilo (C₁-C₂)-O-alquilo (C₀-C₂)-C(O)-N(R⁶)-, opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo flúor, ix) alquilo (C₁-C₂)-O-alquilo (C₀-C₂)-C(O)-N(R⁶)-metilo-, opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo flúor, x) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-alquilo (C₁-C₂)-, xi) alquilo (C₁-C₂)-C(O)-NH-metil-C(O)-, xii) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-N(H)-metilo-, xiii) (R⁶)(R⁷)N-C(S)-N(H)-metilo-, xiv) (R⁶)(R⁷)N-C(O)-O-metilo-, xv) (R⁶)(R⁷)N-C(O)metoxi- y xvi) (R⁶)(R⁷)N-C(O)metoximetilo-;

R⁵ es fluoro o cloro;

R⁶ es hidrógeno o metilo;

20 R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃);

p es 0 ó 1; y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, en el que R¹ es metilo, etilo o fenilo; R² es hidrógeno o metilo; R³ es hidrógeno o metilo; p es 0; y R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, cianometilo, metil-C(O)-N(H)-metilo- y metil-S(O)₂-N(H)-metilo-.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que es 2-[4-(3'-Fenil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirazol-1-il]-etanol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que es N-{4-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto seleccionado entre:

Clorhidrato de N-(2-[4-(3'-(4-fluoro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirazol-1-il]-etil)-N-metil-metanosulfonamida;

35 Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-[4-(tiofen-2-ilmetoximetil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-oxazol-2-il-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-oxazol-5-il-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

40 Clorhidrato de 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencilamida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico;

Clorhidrato de 4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinil-3'-il]-bencilamida del

- ácido tetrahydro-furan-3-carboxílico;
 Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-pirazol-1-ilmetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 5 Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-[4-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 10 Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-imidazolidin-2-ona;
 Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-piperidin-2-ona;
 15 Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-pirrolidin-2-ona;
 Clorhidrato de 3-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-oxazolidin-2-ona;
 20 Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-[4-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 Clorhidrato de 3-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-tiazolidin-2,4-diona;
 Clorhidrato de 1-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-bencil}-pirrolidin-2,5-diona; y
 25 Clorhidrato de 4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirazinilo.
11. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 30 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en terapia.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento y/o el tratamiento profiláctico de la migraña en seres humanos.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento del dolor persistente en mamíferos.
- 35 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento de la ansiedad en mamíferos.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en el que el mamífero es un ser humano.