

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 380 756**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **08836911 .1**

(96) Fecha de presentación: **30.09.2008**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2201002**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2010**

(54)

Título: **Antagonistas del receptor 5-HT7**

(30)

Prioridad:
12.10.2007 US 979464 P

(73)

Titular/es:
**ELI LILLY AND COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.05.2012

(72)

Inventor/es:
**BADESCU, Valentina, O.;
FILLA, Sandra, Ann;
GALLAGHER, Peter, Thaddeus y
WHATTON, Maria, Ann**

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.05.2012

(74)

Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 756 T3

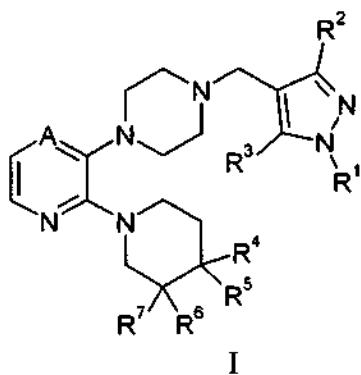
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Antagonistas del receptor 5-HT₇.

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

- 5 10 Los antagonistas del receptor 5-HT₇ de alta afinidad proporcionarían compuestos terapéuticos útiles para el tratamiento de los trastornos asociados al receptor 5-HT₇ mencionados anteriormente, tales como migraña y dolor persistente, particularmente dolor neuropático e inflamatorio. Los antagonistas del receptor 5-HT₇ de alta afinidad que son también selectivos para el receptor 5-HT₇ proporcionaría tal beneficio terapéutico sin los episodios adversos no deseables asociados a la modulación de otros tipos de receptor, como por ejemplo las otras subclases de 15 receptores serotonérgicos, tales como receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} o alfa adrenérgicos. El logro de la selectividad del receptor 5-HT₇ sobre otros subtipos de receptores 5-HT ha probado una dificultad en el diseño de antagonistas de 5-HT₇. Los agonistas del receptor 5-HT_{1A} han estado asociados a síndrome de serotonina. Los agonistas de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} han estado asociados a diversos episodios adversos tal como dolor de pecho.
- 20 20 Leopoldo, M. (2004) "Serotonin (7) receptors (5-HT(7)Rs) and their ligands" Curr. Med. Chem. 11, 629 - 661, describe diversos planteamientos anteriores para obtener ligandos del receptor 5-HT₇. El documento WO 2004/067703 describe antagonistas de 5-HT₇ incluyendo ciertas 2-(piperazin-1-il)-3-fenil-pirazinas y piridinas.
- La presente invención proporciona novedosos potentes antagonistas del receptor 5-HT₇. Ciertos compuestos de la presente invención son selectivos para el receptor 5-HT₇ comparados con otros receptores de serotonina.
- 25 25 La presente invención proporciona compuestos antagonistas del receptor 5-HT₇ selectivos de Fórmula I:



en la que:

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

30 R¹ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en i) hidrógeno, ii) metilo, iii) etilo, iv) hidroximetilo, v) hidroxietilo, vi) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos fluoro, vii) bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos fluoro, y viii) piridilo;

R² es hidrógeno, metilo, o etilo;

R³ es hidrógeno, metilo, o cloro;

35 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidrógeno, ii) fluoro, iii) metilo, iv) hidroxi, v) hidroximetilo, vi) hidroxietilo, vii) metoximetilo, viii) cianometilo, y ix) metilsulfonilaminometilo;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ y R⁷ son iguales y se seleccionan conjuntamente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y fluoro, a condición de que cuando R⁶ y R⁷ no son hidrógeno, R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona el compuesto clorhidrato de 3'-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, 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 su (s) sal (es) farmacéuticamente aceptable (s) para uso en terapia. Este aspecto incluye uno o más compuestos de Fórmula I, o su (s) sal (es) farmacéuticamente aceptable (s) para uso como un compuesto farmacéutico. Del mismo modo, este aspecto de la invención proporciona uno o más compuestos de Fórmula I, o su (s) sal (es) farmacéuticamente aceptable (s) para uso en el tratamiento de migraña en mamíferos, particularmente seres humanos, el tratamiento profiláctico de migraña en mamíferos, particularmente seres humanos, y / o el tratamiento de dolor persistente, particularmente dolor inflamatorio o neuropático, en mamíferos, particularmente seres humanos.

Todavía otra realización de este aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de ansiedad en mamíferos.

15 En realizaciones preferidas de lo anterior, el mamífero a tratar es un ser humano.

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

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

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

25 De manera adicional, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento de migraña y / o para el tratamiento profiláctico de migraña, que comprende un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

30 De manera adicional, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento de ansiedad que comprende un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los términos químicos generales usados a lo largo del todo el documento tienen sus significados usuales.

35 El término "grupo protector amino" como se usa en esta memoria descriptiva se refiere a un sustituyente comúnmente empleado para bloquear o proteger una funcionalidad amino aunque reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. La especie de grupo protector amino empleada no es crítica siempre que el grupo amino derivatizado sea estable a las condiciones de reacciones posteriores sobre otras posiciones de la molécula y se pueda retirar en el momento apropiado sin alterar el resto de la molécula. La selección y uso (adición y posterior retirada) de grupos protectores amino se conoce bien por los expertos en la técnica. Los ejemplos adicionales de grupos a los que se hace referencia en los términos anteriores se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a edición, John Wiley y Sons, Nueva York, NY, 1999, capítulo 7, de aquí en adelante denominado "Greene".

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

Por "composición farmacéutica" significa además que el vehículo, disolvente, excipientes y / o sal debe ser compatible con el ingrediente activo de la composición (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I). Se entiende por los expertos en la técnica que los términos "formulación farmacéutica" y "composición farmacéutica" son en general intercambiables, y se usan de esta manera para los propósitos de esta solicitud.

50 El término "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto de Fórmula I que es capaz de antagonizar receptores 5-HT₇ y / o inducir un efecto farmacológico.

El término "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes que solubiliza de manera suficiente los reactivos para producir un medio dentro del cual se efectúa la reacción deseada y que no interfiere con

la reacción deseada.

Un compuesto propuesto para uso en una composición farmacéutica puede, cuando sea posible y esté garantizado, se convertirá en una forma de sal en un esfuerzo para optimizar tales características como las propiedades de manipulación, estabilidad, farmacocinética, y / o biodisponibilidad, etc. Para cualquier compuesto, es impredecible

- 5 que los contraíones produzcan formas de sales, como por ejemplo una forma de sal cristalina, que tiene combinaciones óptimas de propiedades para el uso propuesto. Procedimientos para convertir un compuesto en una forma de sal dada se conocen bien en la técnica (véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., *Handbook of Pharmaceutical Realizaciones: Properties, Selection and Use*, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); Berge, S.M, Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., *J. Pharm. Sci.*, 66:1, (1977)). Tales sales son también realizaciones de esta invención. Se conocerá bien que
- 10 las sales se pueden formar en diversas relaciones molares con el ácido para proporcionar, por ejemplo, la sal hemi-ácida, mono-ácida, di-ácida, etc. Donde en el procedimiento de formación de la sal, el ácido se añade en una relación estequiométrica específica, salvo que se analice de otra manera para confirmar, la sal se presume, pero no se conoce, que se forma en esa relación molar.

Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen como sigue:

- 15 "DCM" significa diclorometano.
- "MS (EM)" significa espectroscopía de masas que usa ionización por electropulverización.
- "Cromatografía SCX " significa cromatografía sobre una columna o cartucho SCX.
- 20 "Columna SCX " o "cartucho SCX ", como se usa en el presente documento, se refiere a una columna o cartucho desecharable o equivalente de resina de intercambio catiónico fuerte basada en sílice Varian Bond Elute® (como por ejemplo un cartucho SCX-2).

Mientras todos los compuestos de la presente invención son útiles como antagonistas de 5-HT₇, se prefieren ciertas clases, como por ejemplo, compuestos que tienen cualquiera de las siguientes selecciones enumeradas de sustituyentes:

- 25 1) R¹ se selecciona entre el grupo que consta de metilo, etilo, fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos fluoro, o bencilo;
- 2) R¹ se selecciona entre el grupo que consta de metilo, etilo, y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos fluoro;
- 3) R¹ es metil or etilo;
- 4) R¹ es fenilo;
- 30 5) R¹ es fenilo, R² es hidrógeno, R³ es cloro y R₄ es hidroxi, hidroximetilo o metoximetilo;
- 6) R⁴ es hidroxi, hidroximetilo, o metoximetilo;
- 7) R⁴ es hidroxi;
- 8) R⁴ es hidroximetilo;
- 9) R⁴ es metoximetilo;
- 35 10) R¹ se selecciona entre el grupo que consta de metilo, etilo, y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos fluoro y R⁴ es hidroxi, hidroximetilo, o metoximetilo.

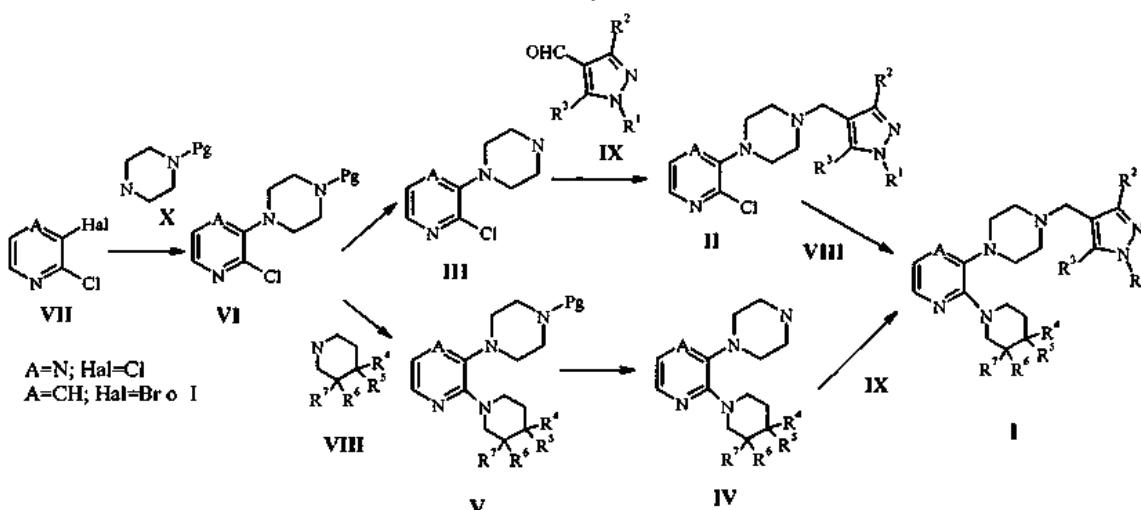
En general, los compuestos pirazinilo compuestos se prefieren sobre los compuestos piridilo. De los compuestos pirazinilo, los preferidos son aquellos que tienen selecciones de sustituyentes de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1 a 10 anteriores. Del mismo modo, de los compuestos piridilo, los compuestos preferidos son aquellos que tienen selecciones de sustituyentes de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1 a 10 anteriores.

- 40 Los compuestos de la presente invención específicos preferidos son los descritos en los Ejemplos en el presente documento, incluyendo las bases libres bases y sus sales farmacéuticamente aceptables. Un compuesto particularmente preferido es 3'-[4-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-I]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como por ejemplo el compuesto de Ejemplo 1.
- 45 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de síntesis mediante procedimientos bien conocidos y apreciados en la técnica. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas se conocen bien en la técnica y las sustituciones apropiadas de disolventes y co-reactivos están dentro de la práctica en la técnica. Del mismo modo, los expertos en la técnica apreciarán que los intermedios sintéticos se pueden aislar y / o purificar mediante diversas técnicas bien conocidas según se necesite o devéase, y que frecuentemente, será posible usar diversos intermedios directamente en posteriores etapas de
- 50

síntesis con poca o ninguna purificación. Además, los expertos en la técnica apreciarán que en algunas circunstancias, el orden en que los restos se introducen no es crítico. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto particular que se está sintetizando, el compuesto de partida, y susceptibilidad relativa de los restos sustituidos, como apreciará el químico experto en la técnica. Todos los sustituyentes, salvo que se indique de otra manera, son como se han definido anteriormente, y todos los reactivos son conocidos y apreciados en la técnica.

5 Esquema I más adelante muestra una vía de síntesis general para obtener los compuestos de la presente invención.

Esquema I

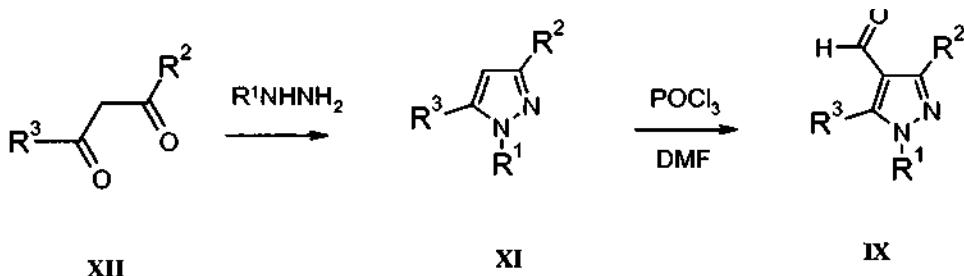


10 En este esquema, para los compuestos de Fórmula VII en la que A es nitrógeno, Hal será típicamente cloro. La di-halo piperazina se hace reaccionar con piperazina N-protectida y una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilacetamida a una temperatura elevada proporcionando compuestos de Fórmula VI en la que A es nitrógeno. Para los compuestos de Fórmula VII en la que A es -CH=, Hal es típicamente bromo o yodo. El di-halo piridilo se acopla con piperazina N-protectida en condiciones de acoplamiento catalítico adecuadas bien conocidas en la técnica (John P. Wolfe y Stephen L. Buchwald. Organic Syntheses, Coll. 15 Vol. 10, p. 423 (2004); Vol. 78, p.23 (2002)) proporcionando compuestos de Fórmula VI (A es CH).

20 Compuestos de Fórmula VI se pueden desproteger en condiciones bien conocidas para los expertos en la técnica (Por ejemplo, véase: Greene y Wuts, Protective Grupos in Organic Synthesis, tercera edición, 1999, capítulos 2 y 7, John Wiley and Sons Inc.,) proporcionando aminas de Fórmula III. Las aminas se hacen reaccionar además con pirazol aldehídos en condiciones de afinación reductoras bien conocidas por los expertos en la técnica (Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, Segunda edición, 1999, páginas 835 - 846, Wiley y Sons Inc.,) proporcionando compuestos de Fórmula II. Compuestos de Fórmula II pueden después reaccionar con piperidinas sustituidas apropiadamente que o bien están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica proporcionando las bases libres deseadas I. Si se desea, las bases se pueden convertir en una forma de sal mediante medios bien conocidos en la técnica, como por ejemplo por reacción con un ácido farmacéuticamente aceptable.

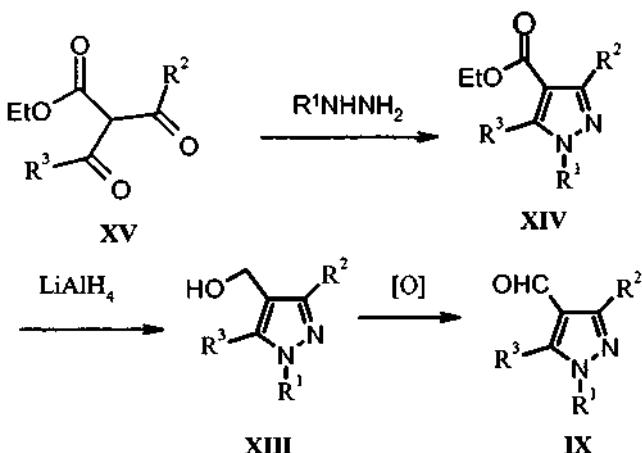
25 De manera alternativa, intermedios de Fórmula VI se pueden hacer reaccionar con piperidinas VIII a temperatura elevada proporcionando intermedios de Fórmula V. Los intermedios V se desprotegen después en condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica proporcionando compuestos de Fórmula IV. Las aminas resultantes después se hacen reaccionar con pirazol aldehídos apropiados en condiciones de afinación reductoras bien conocidas por los expertos en la técnica proporcionando compuestos de Fórmula I.

Esquema II



- 5 Los pirazoles sustituidos están o bien comercialmente disponibles o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos en general, como por ejemplo el procedimiento mostrado en el Esquema II donde las variables R¹, R², y R³ son como se han definido anteriormente. Cuando R² no es igual a R³, los productos regioisómeros de la ciclación se deben separar con técnicas cromatográficas comunes. Si XII es un aldehído lábil, XII estará típicamente en la forma de un acetal. Compuestos de Fórmula XII se hacen reaccionar con hidrazinas adecuadas proporcionando los compuestos de Fórmula XI. Los intermedios XI después se hacen reaccionar con POCl₃ en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida a una temperatura elevada proporcionando los intermedios deseados de Fórmula IX.

Esquema III

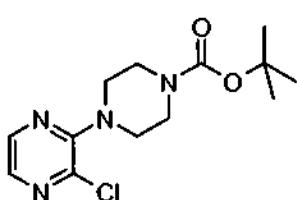


10

Se pueden usar variaciones sobre la química cuando los precursores de aldehído se incorporan en los precursores de ciclación como se muestra en el Esquema III. Un compuesto de Fórmula XIV reacciona con una hidrazina adecuada proporcionando un éster pirazol de Fórmula XIII, que se reduce con un agente reductor adecuado tal como LiAlH₄ proporcionando un alcohol pirazol de Fórmula XII. El alcohol se puede oxidar con procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica proporcionando el aldehído pirazol deseado de Fórmula IX.

15 Las siguientes preparaciones y Ejemplos son ilustrativos de los 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 las estructuras dibujadas con el software ChemDraw®, versión 7.0 o Autonom 2000 para ISIS/Draw.

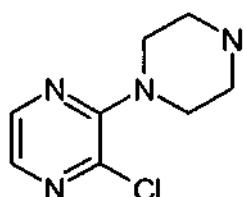
20 Preparación 1: éster-*t*-butílico de ácido 3'-Cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico



Cargar un matraz de 2 l de fondo redondo de 3 cuellos con 2,3-dicloropirazina (78,7 g, 0,532 mol), éster-*t*-butílico de

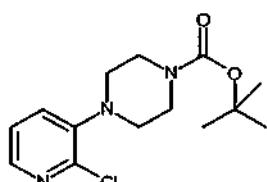
- 5 ácido piperazina-1-carboxílico (100 g, 0,537 mol), carbonato de potasio (88,2 g, 0,638 mol) seguido de N,N-dimetilacetamida (0,780 l), y calentar la suspensión resultante hasta 110 °C en nitrógeno con agitación vigorosa. Enfriar hasta temperatura ambiente, añadir agua (0,390 l) y metil *t*-butil éter (0,390 l), y agitar la mezcla durante 60 min. Parar la agitación y separar las fases. Lavar la fase orgánica con agua (2 x 200 ml), secar sobre MgSO₄, filtrar y concentrar proporcionando 145 g de éster-*t*-butílico de ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico en forma de un jarabe de color amarillo (91% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,40 (n, 4H), 1,48 (s, 9H).

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



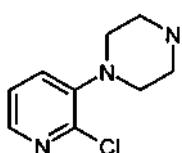
- 10 Añadir 4 M HCl en 1,4-dioxano (10 ml) a éster-*t*-butílico de ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (6,80 g, 22,76 mmol). Añadir 1,4-dioxano (40 ml) y someter la reacción a ultrasonidos después agitar a temperatura ambiente en nitrógeno durante 3 hr. Añadir más HCl en 1,4-dioxano (40 ml) y agitar durante 1 hr. Añadir cloroformo (400 ml), lavar con 2 N hidróxido sódico (200 ml), cloruro sódico acuoso saturado (100 ml), secar (sulfato de magnesio) y concentrar proporcionando 3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en forma de un aceite de color amarillo que cristalizó en reposo proporcionando un sólido (4,0 g, 88%). EM (m/z): 199,1 (M+1).

Preparación 3: éster-*t*-butílico del ácido 4-(2-Cloro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico

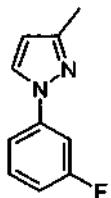


- 20 Agitar 2-cloro-3-bromopiridina (5,00 g, 26,0 mmol) y éster-*t*-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico (3,73 g, 20,0 mmol) en tolueno seco (200 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Añadir *t*-butóxido de sodio (2,88 g, 30,0 mmol), tris (dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,366 g, 0,40 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,694 g, 1,20 mmol), desgasificar la reacción y calentar hasta 100°C (temperatura de baño de aceite) durante 3 hr. Enfriar hasta temperatura ambiente, añadir 100 ml de agua, extraer con 2 x 200 ml de acetato de etilo. Concentrar la fase orgánica a vacío, purificar (cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 30:70 acetato de etilo:isohexano) y secar en un horno a vacío durante toda una noche proporcionando éster-*t*-butílico de ácido 4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico en forma de un polvo de color beige (3,01 g, 51%). EM (m/z): 298 (M+1).

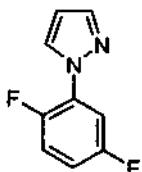
Preparación 4: 1-(2-Cloro-piridin-3-il)-piperazina



- 30 Agitar éster-*t*-butílico de ácido 4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (2,00 g, 6,72 mmol) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente, después añadir ácido trifluoroacético (5 ml). Agitar la reacción durante 2 hr. y retirar disolventes a vacío, después formar la base libre usando cromatografía SCX-2® lavando con metanol después eluir con aproximadamente 3 M amónico en metanol. Concentrar a vacío proporcionando 1-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazina en forma de un aceite de color marrón (1,47 g, 110% de rendimiento). EM (m/z): 198 (M+1).

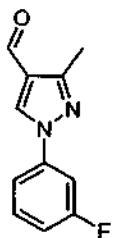
Preparación 5: 1-(3-Fluoro-fenil)-3-metil-1*H*-pirazol

- Añadir ácido clorhídrico (5M, 12 ml, 60 mmol) a una mezcla de 4,4-dimetoxibuta-2-ona (6,61 g, 6,67 ml, 50 mmol) y clorhidrato de 3-fluorofenilhidrazina (8,13 g, 50 mmol) en etanol (50 ml). Calentar y agitar a reflujo en nitrógeno durante 7,5 hr., enfriar hasta temperatura ambiente, dejar reposar durante 60 hr. Evaporar el etanol a vacío, y cromatografiar el resto sobre sílice eluyendo con DCM. Evaporar el diclorometano proporcionando 1-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1*H*-pirazol en forma de un líquido (4,38 g, 49%). EM (m/z): 171,1 (M+1).
- 5

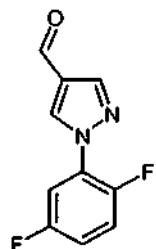
Preparación 6: 1-(2,5-Difluoro-fenil)-1*H*-pirazol

- 10 Añadir 1,1,3,3-tetrametoxipropano (8,2 g, 50 mmol) a una mezcla de 2,5-difluorofenilhidrazina (9,022 g, 62,6 mmol) y ácido clorhídrico (5M, 5 ml, 25 mmol) en etanol (50 ml) y calentar y agitar a reflujo en nitrógeno durante 17 hr. Enfriar la mezcla, evaporar el etanol a vacío, suspender el resto en DCM (80 ml), filtrar la solución de DCM y pasar a través de una columna SCX-2. Recoger el eluyente y pasar a través de una segunda columna SCX2 y evaporar el eluyente proporcionando 1-(2,5-difluoro-fenil)-1*H*-pirazol en forma de un líquido (8,79 g, 97%). EM (m/z): 181 (M+1).

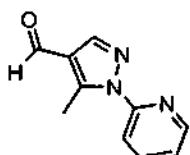
- 15 Preparación 7: 1-(3-Fluoro-fenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído



- 20 Añadir oxicloruro de fósforo (20,8 ml, 34,3 g, 223,7 mmol) gota a gota con agitación a 95°C en nitrógeno a 1-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1*H*-pirazol (4,38 g, 24.86 mmol) en dimetilformamida (19.2 ml, 18.17 g, 248.6 mmol). Calentar a 95°C durante 15 hr., enfriar hasta temperatura ambiente, verter sobre hielo y neutralizar con carbonato ácido de sodio. Extraer la solución acuosa con acetato de etilo (2 x 150 ml), secar (sulfato de magnesio), filtrar, y pasar a través de una columna SCX-2. Evaporar el disolvente proporcionando 1-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído en forma de un sólido. (4,22 g, 83%). EM (m/z): 205,1 (M+1).

Preparación 8: 1-(2,5-Difluoro-fenil)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

El intermedio de título se prepara usando procedimientos similares a los de la Preparación 7 usando 1-(2,5-di-fluoro-fenil)-1*H*-pirazol. EM (ES) [M+H] 209,1.

Preparación 9: 5-Metil-1-piridin-2-il-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5

Éster etílico de ácido 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butírico

Añadir acetoacetato de etilo (15 ml, 0.118 mol) a dimetoximetil-dimetil-amina (19 ml, 0.142 mol) y calentar a reflujo la mezcla durante 1 hr. Evaporar la mezcla proporcionando éster etílico de ácido 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butírico (21,7 g, 99%).

10 Éster etílico de ácido 5-metil-1-piridin-2-il-1*H*-pirazol-4-carboxílico

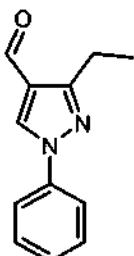
Disolver éster etílico de ácido 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butírico (0,662 g, 3,57 mmol) y piridin-2-il-hidrazina (0,9410 g, 3,75 mmol) en etanol (15 ml) y calentar a reflujo durante 2 hr. Evaporar la mezcla después diluir con bicarbonato sódico saturado y extraer tres veces con acetato de etilo. Secar la solución (sulfato de sodio), filtrar y concentrar. purificar usando cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 50:50 acetato de etilo : hexano proporcionando éster etílico de ácido 5-metil-1-piridin-2-il-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (0,700 g, 85%). EM (m/z): 232 (M+1).

(5-Metil-1-piridin-2-il-1*H*-pirazol-4-il)-metanol

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

25 5-Metil-1-piridin-2-il-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

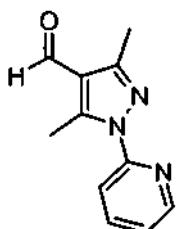
30 Disolver dimetil sulfóxido (0,751 ml, 10,6 mmol) en DCM (20 ml) y enfriar hasta -78 °C. Añadir cloruro de oxalilo (0,577 ml, 6,62 mmol) gota a gota en DCM (8 ml) y agitar durante 15 min. Añadir (5-metil-1-piridin-2-il-1*H*-pirazol-4-il)-metanol (0,501 g, 2,65 mmol) en DCM (20 ml) gota a gota y agitar durante 1 hr. a -78 °C. Añadir trietilamina (1,85 ml, 13,2 mmol) y calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante 1 hr. Diluir la mezcla con bicarbonato sódico saturado y extraer tres veces con DCM. Secar (sulfato de sodio) la solución, filtrar y concentrar proporcionando 5-metil-1-piridin-2-il-1*H*-pirazol-4-carbaldehído en forma de un sólido de color blanco (0,496 g, 100%). EM (m/z): 188 (M+1).

Preparación 10: 3-Etil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehídoN-[1-Metil-prop)-(E)-ilideno]-N'-fenil-hidrazina

- 5 Añadir ácido acético (1,00 ml, 17,45 mmol) y fenilo 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 hr., después retirar los disolventes a vacío proporcionando una N-[1-metil-prop-(E)-ilideno]-N'-fenil-hidrazina en forma de un aceite bruto de color naranja (3,21 g, 99%). EM (m/z): 163 (M+1).

3-Etil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 10 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 una solución de N-[1-metil-prop-(E)-ilideno]-N'-fenil-hidrazina (3,21 g, 19,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) gota a gota. Calentar hasta temperatura ambiente, después calentar hasta 75°C durante 5 hr. Enfriar hasta temperatura ambiente y verter en solución enfriada con hielo de carbonato potásico saturado. Extraer con DCM (3 x 20 ml), pasar a través de una IST Phase Separator Frit® y concentrar. purificar (cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 20:80 acetato de etilo: iso hexano), proporcionando 3-etil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído en forma de un sólido de color marrón (600 mg, 15%). EM (m/z): 201 (M+1).
- 15

Preparación 11: 3,5-Dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carbaldehídoÉster etílico de ácido 3,5-Dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico

- 20 Disolver éster etílico de ácido 2-acetyl-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 hr. Concentrate, diluir con DCM, lavar con bicarbonato sódico saturado, secar (sulfato de sodio), filtrar y concentrar proporcionando éster etílico de ácido 3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un aceite (28,6 g, 97%). EM (m/z): 246 (M+1).

(3,5-Dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-metanol

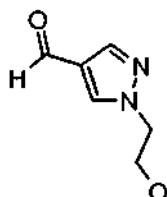
- 25 Suspender hidruro de litio y aluminio (0,359 g, 9,46 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a -10 °C y añadir éster etílico de ácido 3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (1,160 g, 4,73 mmol) gota a gota en tetrahidrofurano (5 ml). Dejar que la mezcla se caliente hasta 25 °C y agitar durante 4 hr. Enfriar la mezcla to 0 °C después inactivar cuidadosamente con solución saturada de sulfato sódico (1 ml). Dejar que la mezcla se agite a temperatura ambiente durante 2 hr. después, retirar por filtración el precipitado, secar la solución y concentrar proporcionando (3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-metanol en forma de un sólido de color amarillo (0,821 g, 86%).
- 30

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

- Disolver dimetilsulfóxido (0,324 ml, 4,56 mmol) en DCM (10 ml) y enfriar la solución hasta -78 °C. Añadir cloruro de oxalilo (0,239 ml, 2,74 mmol) a la mezcla gota a gota 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 1 hr. Añadir trietilamina (1,27 ml, 9,12 mmol) a la mezcla y calentar hasta temperatura ambiente después agitar durante 18 hr.
- 35

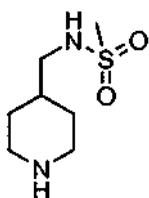
Añadir bicarbonato sódico acuoso saturado y extraer la fase acuosa 3 veces con DCM, secar la solución orgánica después filtrar y concentrar. Purificar usando cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 20:80 hexanos:acetato de etilo proporcionando 3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo (0,358 g, 97%). EM (m/z): 202 (M+).

5 Preparación 12: 1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-carbaldehído



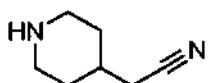
Combinar 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,110 g, 1,14 mmol), 2-bromoetanol (0,172 g, 1,37 mmol), y carbonato de potasio (0,236 g, 1,71 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Calentar en microondas a 150 °C durante 20 min. Enfriar hasta temperatura ambiente y filtrar, lavar con acetonitrilo. Concentrar el filtrado proporcionando 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,155 g, 97%). GC-EM (m/z): 140 (M+).

Preparación 13: N-Piperidin-4-ilmetil-metanosulfonamida



A una solución de 4-(aminometil)tetrahidropiridina-1(2H)-carboxilato de t-butilo (1,50 g, 7,0 mmol, 1 eq) en DCM (anhídrido) (20 ml) se añade cloruro de metanosulfonilo (569 µl, 7,35 mmol, 1,05 eq). A esto añadir trietilamina (2,05 ml, 14.7 mmol, 2.1 eq), gota a gota durante 15 min. Agitar a temperatura ambiente durante 3 hr. y después añadir agua (20 ml) con agitación. Se aísla la fase orgánica luego se lava con 2 M ácido clorhídrico acuoso (20 ml), y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 ml). Secar la fase orgánica (sulfato de magnesio) y concentrar proporcionando éster-t-butílico de ácido 4-(metanosulfonil-aminometil)-piperidina-1-carboxílico (2,1 g, 102%). EM (ES): m/z = 315,1 [M+Na]⁺. A una solución de este compuesto (2,1 g, 7,2 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (25 ml) añadir 4 M cloruro de hidrógeno en dioxano (17,95 ml, 72 mmol, 10 eq). Agitar a temperatura ambiente durante 29 hr., basificar con 2 M hidróxido sódico acuoso, y después añadir DCM (20 ml). Separar las fases y extraer la fase acuosa dos veces con DCM (20 ml), secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar. Extraer la fase acuosa cuatro veces más con 3:1 cloroformo: isopropanol (25 ml). Concentrar la fase acuosa hasta un volumen de menos de 10 ml y extraer de nuevo cuatro veces con 3:1 cloroformo: isopropanol (25 ml). Combinar con todos los extractos acuosos saturados proporcionando N-piperidin-4-ilmetil-metanosulfonamida (703 mg, 50%). EM (m/z): 193 (M+).

Preparación 14: Piperidin-4-il-acetonitrilo



Éster-t-butílico de ácido 4-cianometilenpiperidina-1-carboxílico

30 Añadir cianometilfosfonato de dietilo (5,33 g, 4,88 ml, 30,11 mmol) a carbonato de potasio (3,47 g, 25,09 mmol) en THF seco (10 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 15 min., después calentar a reflujo durante 15 min. A esta mezcla añadir 4-oxopiperidina-1-carboxílico éster t-butílico de ácido (5,00, 25,09 mmol) y calentar a reflujo en nitrógeno durante 24 hr., permitir enfriar hasta temperatura ambiente y dejar en reposo durante toda una noche. Verter la mezcla de reacción en solución acuosa de carbonato de potasio (10%, 80 ml) y extraer la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 50 ml). Combinar los extractos orgánicos, secar ($MgSO_4$) y evaporar a vacío proporcionando éster t-butílico de ácido 4-cianometilenpiperidina-1-carboxílico en forma de un líquido que solidifica en reposo (5,39 g, 96,6%). RMN (δ -CDCl₃) 1,5 (s, 9H), 2,4 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 3,5 (m, 4H), 5,2 (s, 1H).

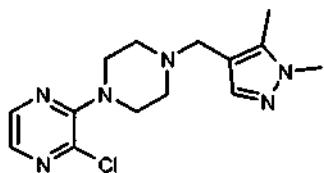
Éster t-butílico de ácido 4-cianometilpiperidina-1-carboxílico

Añadir éster t-butílico de ácido 4-cianometilpiperidina-1-carboxílico (5,39 g, 24,25 mmol) en etanol (160 ml) a una suspensión de paladio al 5% sobre carbón (0,69 g) en etanol (20 ml) e hidrogenato a temperatura ambiente con agitación a 60 psi (413,69 kPa) durante 6 hr. Filtrar la mezcla a través de celite y evaporar el disolvente a vacío

- 5 proporcionando éster t-butílico de ácido 4-cianometilpiperidina-1-carboxílico en forma de un aceite que solidifica en reposo proporcionando un sólido (5,43 g, 99,8%). EM (m/z): 247 (M+Na).

Piperidin-4-ilacetonitrilo

Añadir ácido trifluoroacético (23 ml, 34,7 g, 304 mmol) a éster t-butílico de ácido 4-cianometilpiperidina-1-carboxílico (5,43 g, 24,21 mmol) en DCM (25 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 18 hr. Retirar el disolvente a vacío y disolver en metanol (50 ml) y verter sobre una columna SCX-2. Eluir con 2 M amónico en metanol y evaporar el eluyente proporcionando piperidin-4-ilacetonitrilo en forma de un aceite que solidifica en reposo (2,78 g, 92%). EM (m/z): 125,1 (M+1).

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

- 15 Cargar un matraz de 2 l de fondo redondo de 3 cuellos 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 nitrógeno con agitación vigorosa. Añadir triacetoxiborohidruro de sodio (45,77 g, 215 mmol) en tres partes, separadas en 10 min. Añadir lentamente metanol (100 ml) y agitar durante 20 min. y concentrar hasta 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 alcohol isopropílico al 5-10% / DCM y concentrar las fracciones que contienen el producto proporcionando 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 (m/z): 307 (M+1).
- 20

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante los procedimientos de la Preparación 15 usando los 2-cloro-3-(piperazin-1-il)pirazina o 1-(2-cloro-piridin-3-il)piperazina, y sustituido-1H-pirazol-4-carbaldehído apropiados.

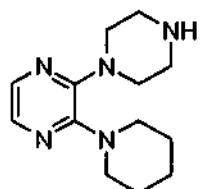
Prep	Compuesto	Estructura	EM (ES) [M+H]
16	4-(1-Bencil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		369,1
17	4-(1-Bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		397,1

(continuación)

Prep	Compuesto	Estructura	EM (ES) [M+H]
18	3'-Cloro-4-[1-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		373,1
19	3'-Cloro-4-[1-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		387,1
20	3'-Cloro-4-[1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		372,9
21	3'-Cloro-4-[1-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		391,1
22	2-[4-(3'-Cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-pirazol-1-l]-etanol		323,1
23	3'-Cloro-4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		369

(continuación)

Prep	Compuesto	Estructura	EM (ES) [M+H]
24	1-(2-Cloro-piridin-3-il)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina		306
25	1-(2-Cloro-piridin-3-il)-4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina		320,1
26	1-(2-Cloro-piridin-3-il)-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina		368
27	1-(2-Cloro-piridin-3-il)-4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina		368

Preparación 28: 3'-Piperidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilÉster t-butílico del ácido 3'-Piperidin-1-il-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico

- 5 Colocar éster t-butílico de ácido 3'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (0,4 g, 1,34 mmol, 1 eq) y piperidina (662 µl, 6,69 mmol, 5 eq) en un vial de microondas, sellar y calentar en un microondas CEM™ hasta 180°C con hasta 300 Watios de potencia durante 1 hr. (Precaución - aumento de presión). Añadir 2 M solución acuosa de hidróxido sódico (5 ml) y DCM (5 ml), y después pasar a través de una frita hidrófoba para separar. Extraer la fase acuosa dos veces con DCM (5 ml) combinar los extractos orgánicos y concentrar proporcionando éster t-butílico de ácido 3'-piperidin-1-il-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (0,46 g, 99%). EM (m/z): 348,3 (M+1).

3'-Piperidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil

- Añadir ácido trifluoroacético (1,00 ml, 13,24 mmol, 10 eq) a una solución de éster t-butílico de ácido 3'-piperidin-1-il-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2'] bipirazinil-4-carboxílico (0,46 g, 1,32 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) después agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 hr. Concentrar la mezcla de reacción, después disolver en metanol y cargar sobre un cartucho de SCX-2 de intercambio iónico de 10 g (lavado previamente con metanol). Lavar con un volumen de

columna de metanol después eluir con un volumen de columna 3.5 M amoníaco en metanol. Concentrar proporcionando 3'-piperidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (0,317 g, 97%). EM (m/z): 248,2 (M+1).

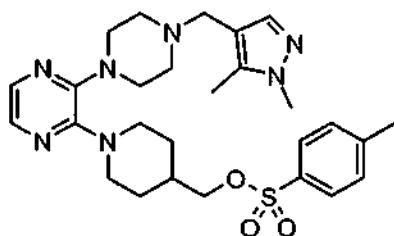
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante los procedimiento de la Preparación 28 usando 4-(2-cloropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo o 4-(3-cloropirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y piperidina sustituida .

5

Preparacion	Compuesto	Estructura	EM (ES) [M+H]
29	1-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-piperidin-4-ol		264,3
30	3'-(4-Metil-piperidin-1-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		262,2
31 *	[1-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il)-piperidin-4-yl]-metanol		278
32	3'-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		266
33 *	(3'-Piperazin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipiridinil-4-il)-metanol		277,1

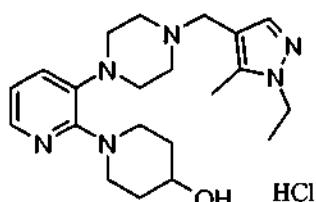
* Estos intermedios no requieren la etapa de desprotección de la preparación 27 en la que el grupo Boc que protege N se retira en condiciones de microondas.

Preparación 34: éster 1-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico

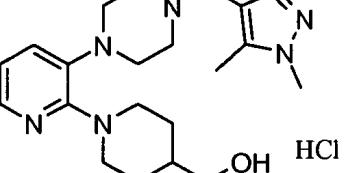
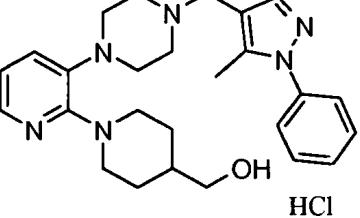
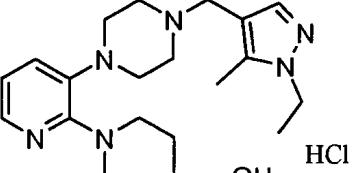
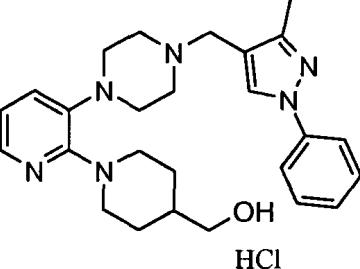
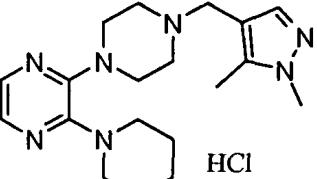
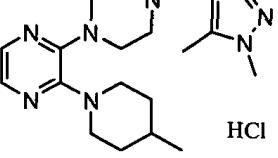


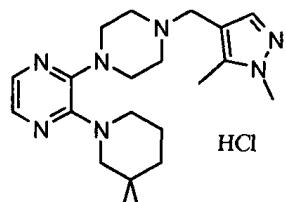
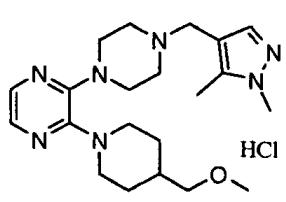
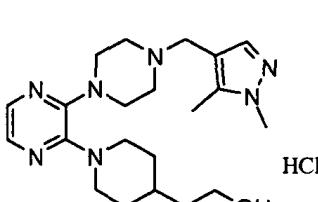
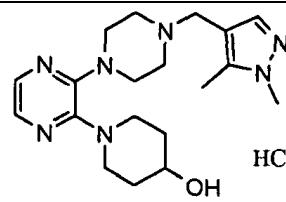
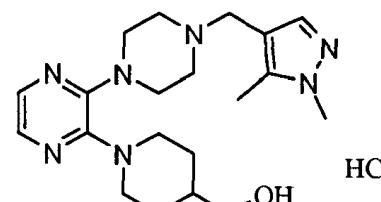
- Añadir cloruro de p-toluenosulfonilo (272 mg, 1,43 mmol, 1.1 eq) a una solución de {1-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-il}-metanol (0,5 g, 1,30 mmol, 1 eq, base libre y trietilamina (1,43 ml, 10,24 mmol, 1,1 eq) en DCM (3 ml) a 0°C. Agitar la mezcla en nitrógeno durante 20,5 hr. Añadir una parte adicional de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,13 g, 0,682 mmol, 0,5 eq) a la mezcla de reacción y continuar la agitación durante 4,5 hr adicionales. Inactivar la reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml), y después pasar a través de una frita hidrófoba para separar. Lavar la fase acuosa dos veces con DCM (20 ml), combinar los extractos orgánicos y concentrar. Purificar por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo con 0 - 10% de metanol en DCM proporcionando éster 1-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (0,36 g, 51%). EM (m/z): 540,2 (M+1).

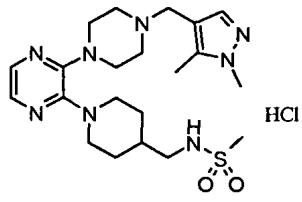
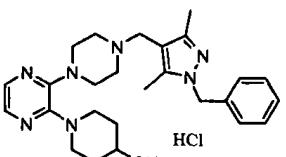
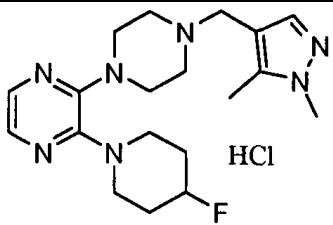
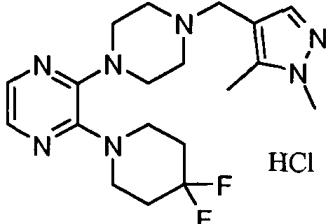
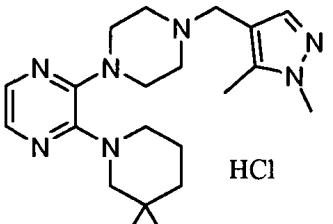
Ejemplo 1: clorhidrato de 3'-[4-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-l]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol



- 15 Colocar 1-(2-cloro-piridin-3-il)-4-(1-ethyl-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazina (0,155 mg, 0,484 mmol, 1 eq) y 4-hidroxipiperidina (245,09 mg, 2,42 mmol, 5 eq) en un vial de microondas vial, sellar y calentar en un microondas CEM™ hasta 180°C con hasta 300 Watos de potencia durante 1 hr. Colocar la mezcla enfriada otra vez para que reaccione durante 1 hr. Adicional en las mismas condiciones. Añadir agua (5 ml) y DCM (5 ml) a la mezcla de reacción y y después pasar a través de una frita hidrófoba para separar. Extraer la fase acuosa dos veces con DCM (5 ml) combinar los extractos orgánicos y concentrar. purificar por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo con 4 - 8% de metanol en DCM. Disolver este material (101 mg, 0,26 mmol) en la cantidad mínima de acetonitrilo acuoso al 50%. Añadir 2M de cloruro de hidrógeno (130 ml, 0,26 mmol) y liofilizar proporcionando clorhidrato de 3'-[4-(1-ethyl-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-l]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (111 mg, 54%). EM (m/z): 385,2 (M+1).
- 25 Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante los procedimiento de la Ejemplo 1 usando las 4-(sustituida-1H-pirazol-4-ilmetil)-1-(2-cloro-piridin-3-il) piperazina o 4-(sustituida-1H-pirazol-4-ilmetil)-1-(2-chloropirazin-3-il) piperazina, y piperidina sustituida apropiadas.

Ejemplo	Compuesto	Estructura	EM (ES) [M+H]
2	clorhidrato de {3'-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-metanol		385,2
3	clorhidrato de {3'-[4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-metanol		447,2
4	clorhidrato de {3'-[4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-metanol		399,2
5	clorhidrato de {3'-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-metanol		447,2
6	clorhidrato de 4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-piperidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipirazinilo		356,2
7	clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-metil-piperidin-1-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		370,2

Ejemplo	Compuesto	Estructura	EM (ES) [M+H]
8	clorhidrato de 3'-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		384,3
9	clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-metoximetil-piperidin-1-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		400,2
10	clorhidrato de 2-{1-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-piperidin-4-il}-etanol		400,2
11	clorhidrato de 1-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-piperidin-4-ol		372,2
12	clorhidrato de {1-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-piperidin-4-il}-metanol		386,2

Ejemplo	Compuesto	Estructura	EM (ES) [M+H]
13 ***	clorhidrato de N-{1-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-ilmetil}-metanosulfonamida		463,2
14	clorhidrato de 1-[4-(1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-ol		462,2
15 * ***	4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluoro-piperidin-1-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		374,2
16 **	clorhidrato de 3'-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		392,1
17 **	clorhidrato de 3'-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		392,1

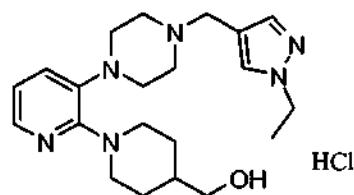
Ejemplo	Compuesto	Estructura	EM (ES) [M+H]
18	clorhidrato de (1-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il}-piperidin-4-il)-metanol		452,5
19	clorhidrato de (1-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il}-piperidin-4-il)-metanol		466,2
20 * ***	clorhidrato de 2-{4-[3'-(4-metil-piperidin-1-il)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-etanol clorhidrato de		386,2
21 * ***	clorhidrato de {1-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-piperidin-4-il}-acetonitrilo		457,2
22	clorhidrato de (1-{4-[1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il}-piperidin-4-il)-metanol		452,2
23	clorhidrato de (1-{4-[1-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il}-piperidin-4-il)-metanol		470,17

* La reacción se lleva a cabo bajo calentamiento convencional en un tubo sellado en lugar de bajo la condición de microondas como en el Ejemplo 1.

** Se usa piperidina sustituida apropiada como su sal HCl y se añade diisopropiletilamina para evitar la descomposición.

*** Se usa disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano o piridina.

Ejemplo 24: clorhidrato de {3-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-I]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-metanol



A una solución de (3'-piperazin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanol (0,145 g, 0,524 mmol, 1 eq) y 1-etyl-1H-pirazol-4-carbaldehído (97,69 mg, 0,787 mmol, 1,5 eq) en 1,2-dicloroetano (10 ml) añadir triacetoxiborohidruro de sodio (166,79 mg, 0,787 mmol, 1,5 eq) de una vez en forma de un sólido. Agitar la mezcla a

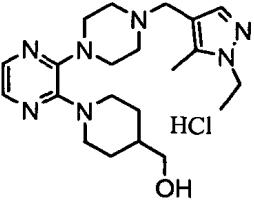
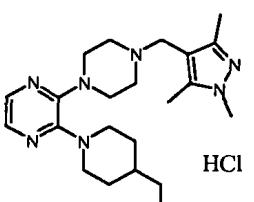
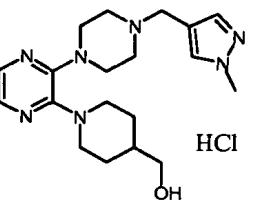
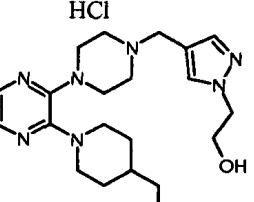
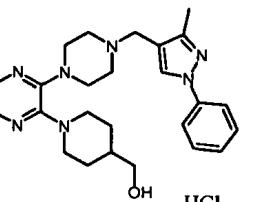
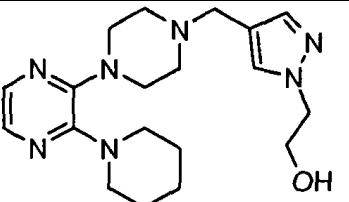
- 5 temperatura ambiente en nitrógeno durante 20 hr. Añadir 2 M solución acuosa de hidróxido sódico (20 ml) y DCM (20 ml). Separar usando un separador de fase y extraer la fase acuosa con DCM (10 ml). Concentrar los extractos orgánicos combinados y purificar por HPLC de fase inversa de alto pH. Disolver este material (120 mg, 0,31 mmol) en la cantidad mínima de 50% de acetonitrilo acuoso. Añadir 2 M cloruro de hidrógeno acuoso (155 ml, 0,31 mmol) y liofilizar proporcionando el compuesto del título (127 mg, 58%). EM (m/z): 385,2 (M+1).
- 10 Los siguientes compuestos se preparan esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 24 usando los (2-sustituida-piperidin-1-il)piridin-3-il) piperazina o 2-(sustituida-piperidin-1-il)-3-(piperazin-1-il)pirazina, y sustituido-1H-pirazol-4-carbaldehído apropiados.

Ejemplo	Compuesto	Estructura	EM (ES) [M+H]
25	clorhidrato de 3'-(4-metil-piperidin-1-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		356,2
26	clorhidrato de {3'-[4-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-I]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipyridinil-4-il}-metanol		399,3
27	clorhidrato de {3'-[4-(3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-I]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipyridinil-4-il}-metanol		462,3

(continuación)

28	clorhidrato de {3'-[4-(3-ethyl-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-I]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-metanol		461,2
29	clorhidrato de {1-[4-(1-ethyl-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipyrazinil-3'-I]-piperidin-4-il}-metanol		386,3
30	clorhidrato de 1-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipyrazinil-3'-I]-piperidin-4-il}-metanol		386,3
31	clorhidrato de {1-[4-(1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipyrazinil-3'-I]-piperidin-4-il}-metanol		476,3
32	clorhidrato de (1-{4-[1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipyrazinil-3'-il}-piperidin-4-il)-metanol		466,3

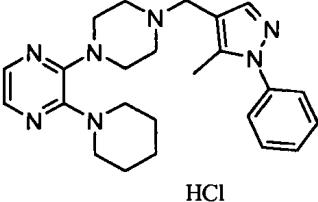
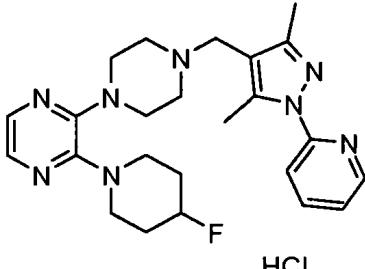
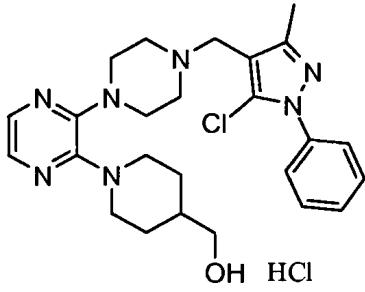
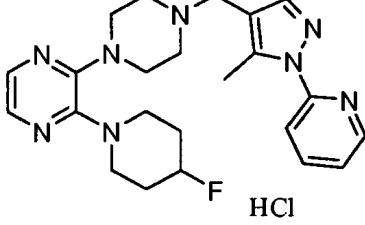
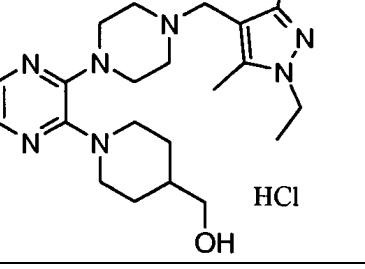
(continuación)

33	clorhidrato de {1-[4-(1-ethyl-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-piperidin-4-il}-metanol		400,3
34	clorhidrato de {1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-piperidin-4-il}-metanol		400,3
35	clorhidrato de {1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-piperidin-4-il}-metanol		372,3
36	clorhidrato de 2-{4-[3'-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-il}-metanol		402,2
37	clorhidrato de {1-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-il]-piperidin-4-il}-metanol		448,4
38	clorhidrato de 2-[4-(3'-piperidin-1-il)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil]-pirazol-1-iletanol		372,2

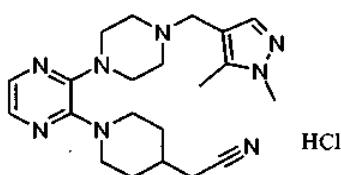
(continuación)

39	clorhidrato de {1-[4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-il}-metanol		448,2
40	clorhidrato de {1-[4-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-il}-metanol		462,2
41	clorhidrato de {1-[4-(3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-il}-metanol		463,2
42	clorhidrato de 1-[4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-ol		434,2
43	clorhidrato de 1-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-ol		434,2
44	clorhidrato de {1-[4-(5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-il}-metanol		449,2
45	clorhidrato de 1-[4-(5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-ol		435,2

(continuación)

46	clorhidrato de 4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-piperidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		418,2
47	clorhidrato de 4-(3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-3'-(4-fluoro-piperidin-1-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		451,2
48	clorhidrato de {1-[4-(5-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-il}-metanol		482,2
49	clorhidrato de 3'-(4-fluoro-piperidin-1-il)-4-(5-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo		437,2
50	clorhidrato de {1-[4-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-il}-metanol		414,2

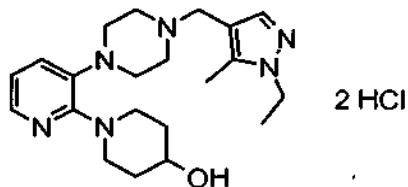
Ejemplo 51: clorhidrato de {1-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-il}-acetonitrilo



Añadir cianuro de sodio (78,46 mg, 1,60 mmol, 2.4 eq) a una solución de éster 1-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (0,36 g, 0,667 mmol, 1 eq) en dimetil sulfóxido (5 ml). Calentar la solución hasta 50°C con agitación durante 5,75 hr. y después enfriar hasta temperatura ambiente. Añadir agua (20 ml) y extraer la fase acuosa tres veces con DCM (20 ml). Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar. purificar por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo con un gradiente de 2 - 10% de metanol en DCM. Además purificar por HPLC de fase inversa de alto pH (guiado por UV). Disolver este material (148 mg, 0,38 mmol) en la mínima cantidad de 50% acetonitrilo acuoso. Añadir 2M cloruro de hidrógeno acuoso (190 ml, 0,38 mmol) y liofilizar proporcionando clorhidrato de {1-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-l]-piperidin-4-il}-acetonitrilo (166 mg, 58%). EM (m/z): 395,2 (M+1).

Ejemplo 52: diclorhidrato de 3'-[4-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-l]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol

15



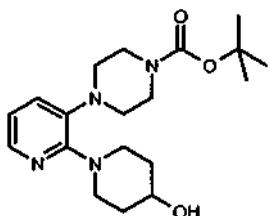
Éster terc-butílico de ácido 4-(2-Cloro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico

20

Agitar 3-bromo-2-cloropiridina (460 g, 2,39 moles) en tolueno (2,3 litros). Añadir N-t-butoxicarbonilo piperazina (445,2 g, 2,39 moles) y purgar con nitrógeno durante 15 min. Añadir tris(dibencildenacetona) dipaladio (0) (43,78 g, 47,8 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (82,99 g, 143 mmoles) y purgar con nitrógeno durante 15 min. Transferir la mezcla a un autoclave de 1 galón (3,78 l) y mantener en nitrógeno. Añadir t-butóxido de sodio (252,69 g, 2,63 moles) (observando una ligera exotermia). Presurizar el autoclave con nitrógeno hasta 40 psi (275,6 KPa) y liberar la presión, tres veces y después presurizar con nitrógeno hasta 20 - 40 psi (137,8 - 275,6 Kpa) y rápidamente calentar la mezcla hasta 110 °C. La temperatura llega por reacción exotérmica hasta 113 °C. Agitar la reacción durante 2,75 horas a 110 °C y 20 - 40 psi (137,8 - 275,6 Kpa) en nitrógeno. Enfriar la mezcla y ensayar para comprobar la finalización de la reacción (análisis de HPLC). Filtrar la mezcla sobre papel de fibra de vidrio y lavar con tolueno.

Transferir la mezcla filtrada a un matraz de separación y extraer con agua (2 litros). Extraer la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (3 l, después 2 l). Lavar las fases orgánicas combinadas dos veces con solución al 15% de NaCl (4 l, después 2 l). Agitar los compuestos orgánicos durante 30 min. con sulfato de sodio y carbón decolorante (100 g). Filtrar la mezcla y evaporar el filtrado sobre un evaporador rotatorio obteniendo un líquido oscuro (831 g).

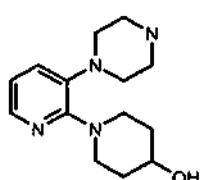
35 Disolver el producto bruto anterior en acetato de etilo (3 l) y cargar sobre un embudo de vidrio sinterizado empaquetado con silice gel (6 Kg, empaquetado usando heptano). Lavar la columna con 95% de heptano: 5 % de acetato de etilo (8 l), después eluir con 70% de heptano: 30% de acetato de etilo, recoger la fracción que contiene el producto bruto. Además purificar las fracciones combinadas que contienen el producto por cromatografía de gel de sílice con 5% de metil t-butíl éter en DCM proporcionando éster t-butílico de ácido 4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (331 g, 46.5%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN 500MHz (CDCl₃) δ 8,078 (dd, J = 3,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 6,5 Hz, 1H), 7,201 (m, 1H), 3,616 (m, 4H), 3,018 (m, 4H), 1,485 (s, 9H).

4-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-Butilo

- Equipar un matraz de 2 l con un agitador, termopar, y una línea de nitrógeno para la adición de sustancias y purgar en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Añadir éster t-butílico de ácido 4-(2-cloro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (100 g, 0,336 moles), 4-hidroxipiperidina (37,36 g, 0,369 mol), t-butóxido de sodio (80,68 g, 0,839 mol), y acetato(2'-di-t-butilfosfino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (2,33 g, 5,04 mmol). La mezcla de sólidos se colocó en atmósfera de nitrógeno durante 15 min. En un matraz separado, se burbujea nitrógeno a través de tolueno (933 ml) durante 30 min. Añadir el tolueno a la mezcla de sólidos y agitar durante 28 hr., burbujeando nitrógeno lentamente a través de la mezcla de reacción y controlar la temperatura entre 16 y 20 °C con un baño de agua. Añadir agua (1 l) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. Separar las fases y extraer la fase acuosa con tolueno (500 ml). Combinar los extractos orgánicos y lavar dos veces con ClNa acuoso al 15%. Evaporar la fase orgánica sobre un evaporador rotatorio obteniendo un aceite. Añadir tolueno (250 ml) y evaporar dos veces proporcionando 127,7 g de aceite. Disolver el aceite en acetato de etilo (255 ml en 2 volúmenes) y calentar hasta 65 - 70 °C. Añadir heptano (1277 ml en 10 volúmenes) a 65 - 70 °C. Permitir a la solución enfriar hasta temperatura ambiente y dejar en reposo durante 16 a 18 hr. Enfriar la mezcla de color amarillo hasta 0 - 5 °C durante 1 hr. y después filtrar. Lavar los sólidos con una solución de 20% de acetato de etilo en heptano a 0 - 5 °C. Secar el sólido a 45 a 50 °C en un horno de vacío proporcionando 4-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de t-butilo (66,6 g, 54,7%). ¹H RMN 500MHz (CDCl₃) δ 7,958 (dd, J = 3,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,834 (m, 1H), 4,01 (d, J = 3,2, 2H), 3,865 (m, 1H), 3,578 (m, 4H), 3,041 (m, 4H), 2,945 (m, 2H), 1,643 (m, 2H), 1,487 (s, 9H).
- 20 diclorhidrato de 1-(3-(Piperazin-1-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol



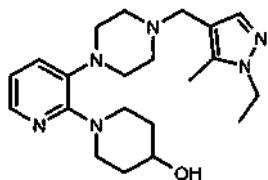
- En un matraz de 2 l enfriado por hielo, añadir gas HCl a metanol (900 ml) para preparar una solución 7,31 M, manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C.
- 25 Añadir 4-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de t-Butilo (306,5 g, 0,846 mol) a un matraz de 12 litros, seguido de metanol (613 ml) y tolueno (3,06 l). Agitar la mezcla proporcionando una solución y después añadir la solución metabólica de HCl (579 ml). Calentar la solución hasta 35 °C durante 2 hr. seguido de 4 hr. a temperatura ambiente. Retirar por filtración el producto cristalino resultante, lavar los cristales con tolueno, y después secar en un horno de vacío a 40 - 45 °C proporcionando diclorhidrato de 1-(3-(piperazin-1-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol en forma de un sólido cristalino (283,5 g, 99,47 %), ¹H RMN 300 MHz (DMSO) δ 9,624 (s a, 2H) 7,890 (dd, J = 6,4 Hz, 1H), 7,633 (d, J = 7,75 Hz, 1H), 7,137 (m, 1H), 3,916 (m a, 2H), 3,727 (m a, 1H), 3,236 (s a, 9H), 1,877 (m a, 2H), 1,515 (m a, 2H).

1-(3-(Piperazin-1-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol

Disolver diclorhidrato de 1-(3-(piperazin-1-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol (281,0, 0,838 mol) en solución acuosa saturada

de cloruro sódico acuoso saturado solución (2.45 litros). Añadir 2 M NaOH (~1 l) para llevar el pH hasta 11,3. Extraer la mezcla tres veces con DCM (3 x 2,04 l). Secar los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio, filtrar, y evaporar disolvente sobre un evaporador rotatorio con un sangrado de nitrógeno obteniendo una espuma. Cuando la espuma es estable, secar adicionalmente el material durante 2 a 3 hr. a 50 °C a vacío proporcionando 1-(3-(piperazin-1-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol (207,5 g, 94.1%). ¹H RMN 300MHz (CDCl₃) δ 7,923 (dd, J = 3,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,815 (m, 1H), 4,040 (m, 2H), 3,840 (m, 1H), 3,048 (s a, 8H), 2,898 (m, 2H), 2,028 (m, 2H), 1,862 (s, 2H ??), 1,634 (m, 2H).

3'-[4-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-I]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol



- 5 de cloruro sódico acuoso saturado solución (2.45 litros). Añadir 2 M NaOH (~1 l) para llevar el pH hasta 11,3. Extraer la mezcla tres veces con DCM (3 x 2,04 l). Secar los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio, filtrar, y evaporar disolvente sobre un evaporador rotatorio con un sangrado de nitrógeno obteniendo una espuma. Cuando la espuma es estable, secar adicionalmente el material durante 2 a 3 hr. a 50 °C a vacío proporcionando 1-(3-(piperazin-1-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol (207,5 g, 94.1%). ¹H RMN 300MHz (CDCl₃) δ 7,923 (dd, J = 3,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,815 (m, 1H), 4,040 (m, 2H), 3,840 (m, 1H), 3,048 (s a, 8H), 2,898 (m, 2H), 2,028 (m, 2H), 1,862 (s, 2H ??), 1,634 (m, 2H).
- 10 10 Disolver 1-(3-(piperazin-1-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol (207g, 0,789 mol) y 1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (130,8g, 0,947 mol) en dicloroetano (4,55 l). Enfriar hasta -5 °C y comenzar a añadir triacetoxiboro-hidruro de sodio (334,5 g, 1,578 mol) por partes, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 5 °C. Retirar el baño de hielo y permitir que la reacción se caliente hasta 10 °C durante aproximadamente 1 hr. Calentar la reacción hasta 18 - 20 °C y agitar durante 3 hr.
- 15 15 Enfriar la mezcla de reacción to 15 °C y añadir 2N NaOH (2 l). Separar las fases y extraer las fases acuosas dos veces con DCM (2 x 1,3 l). Filtrar las fases orgánicas combinadas sobre de fibra de vidrio. Extraer los extractos orgánicos con 1 N HCl (1 x 2,5 L una vez, 2 x 1 l). A las fases acuosas combinadas que contienen el producto, añadir NaOH al 50% (400 ml) para llevar el pH hasta 11,6. Extraer la fase acuosa lechosa resultante con DCM (1 x 3 l, 2 x 1,5 l). Secar los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio. Añadir carbono decolorante (G-60, 44 g) y agitar la mezcla at temperatura ambiente durante 20 min. Filtrar sobre un papel de fibra de vidrio, enjuagar con DCM (1 l), y evaporar los disolventes proporcionando 3'-(4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-I)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol en forma de un aceite (330 g, 109 %). ¹H RMN 300M Hz (CDCl₃) (E29-H70357-031) δ 7,87 (dd, J = 3,3 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H) 7,05 (dd, J = 6,26 Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,065 (c, J = 7,35Hz, 2H), 3,99 (m a, 2H), 3,802 (m a, 1H), 3,365 (s, 2H), 2,658 (m a, 2H), 2,551 (m a, 3H), 2,236 (s, 3H), 1,985 (m a, 2H), 1,615 (m a, 2H), 1,381 (t, J = 7,26 Hz, 3H).
- 20 20
- 25 25

3'-(4-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-I)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol diclorhidrato de

- Disolver 3'-(4-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-I)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (415 g, 1,079 mol) en etanol (5,5 litros) y metil t-butil éter (6,23 litros). Agitar la solución en una atmósfera de nitrógeno y calentar hasta 50-55 °C. Añadir solución 2,96 M en etanol de HCl (0,729 l) a 50 - 55 °C durante 50 min. Permitir que la mezcla se enfrie hasta aproximadamente 40,1 °C durante 90 min. Enfriar la mezcla hasta 20 °C durante 20 min., y después agitar a 20 °C durante 30 min. Filtrar la mezcla y lavar con metil t-butil éter (3 x 500 ml). Secar el sólido en un horno de vacío a 50 - 55 °C. a vacío con un ligero barrido de nitrógeno durante 24 hr. proporcionando 3'-(4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-I)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol diclorhidrato de (416 g, 84.3%). ¹H RMN 500MHz (CD3OD) δ 7,89 (dd, J = 6,0 Hz, 2H), 7,828 (s, 1H), 7,275 (dd, J = 6,0 Hz, 1H), 4,86 (CD3OH), 4,385 (s, 2H), 4,220 (c, J = 7,1Hz, 2H), 4,04 (m a, 2H), 3,976 (m a, 1H), 3,70 (m a, 4H), 3,511 (m a, 2H), 3,410 (t a, 2H), 3,145 (t, J = 8,1, 2H), 2,467 (s, 3H), 2,082 (m a, 2H), 1,716 (m a, 2H), 1,416 (t, J = 7,5 Hz, 3H). El análisis de cloruro se obtiene por ICP/EM (15.6%).

- 30 30 Los antagonistas del receptor 5-HT₇ de la presente invención son relativamente selectivos para el receptor 5-HT₇. Los compuestos de la presente invención son particularmente relativamente selectivos para el receptor 5-HT₇ en comparación con otros subtipos de receptor 5-HT receptor y específicamente los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. Esta selectividad se demuestra en los siguientes ensayos de unión al receptor y ensayos de actividad de antagonista de receptor.
- 35 35

Preparación de membranas:

- 40 40 Membranas para ensayos de afinidad y actividad antagonista se preparan esencialmente como sigue. Células AV-12, que expresan de manera estable el receptor 5-HT₇, se desarrollan como una monocapa en matraces 5 x T-150 en DMEM/F12 (3:1) 5% de FBS, 20 mM HEPES, 400 mg/ml de genetina, 50 mg/ml de tobramicina. Despues de crecer hasta un 90% de confluencia se retira el medio y se reemplaza con medio Hybritech que contiene 2% de suero de caballo, 100 mg/ml de sulfato de dextrano, 1mg/ml de nucellin, 1 mg/ml de transferrina humana (parcialmente saturada con hierro), 50 mg/ml de tobramicina, 20 mM HEPES, 100mg/ml de genetina, 0,04% de pluronic F68. (el medio Hybritech media es un medio DMEM/F12 modificado bajo en calcio para ayudar al
- 45 45
- 50 50

crecimiento de las células en suspensión que tiene la siguiente fórmula: biotina 7,3 µg/l, cloruro cálcico anhídrido 11 mg/l, cloruro de colina 8,98 mg/l, sulfato cúprico 5 H₂O 3,75 (µg/l, D glucosa (dextrosa) 6,00 g/l, DL ácido lipoico tiótico 0,21 mg/l, tanolamina HCL 10 mg/l, nitrato férrico 9* H₂O 50 (µg/L, sulfato ferroso 7*H₂O 0,42 mg/l, ácido fólico 4 mg/l, glicina 30 mg/l, L inositol 12,6 mg/l, L alanina 8,9 mg/l, L arginina HCL 211 mg/l, L asparagina H₂O 15 mg/l, L ácido aspártico 13,3 mg/l, L cistina 2*HCl 62,6 mg/l, L ácido glutámico 7,35 mg/l, L glutamina 1,46 g/l, L histidina HCl H₂O 42 mg/l, L isoleucina, 105 mg/l, L leucina 105 mg/l, L lisina HCl 146 mg/l, L metionina 30 mg/l, L fenilalanina 66 mg/l, L prolina 17,25 mg/l, L serina 42 mg/l, L treonina 95 mg/l, L tritófano 16 mg/l, L tirosina sal disódica 104 mg/l, L valina 94 mg/l, cloruro de magnesio anhídrito 28,64 mg/l, sulfato de magnesio anhídrito 48,84 mg/l, niacinamida 4 mg/l, KCl3 11,8 mg/l, purescina 2*HC 10,08 mg/l, piridoxal HCl 4 mg/l, piridoxina HCl 30 µg/l, riboflavina 0,4 mg/l, NaCl 5,50 g/l, hipoxantina de sodio 4,77 mg/l, pantotenato de sodio 4 mg/l, fosfato dibásico de sodio anhídrito 71,2 mg/l, fosfato monobásico de sodio 62,5 mg/l, piruvato de sodio 220 mg/l, selenito de sodio 5,00 µg/l, tiamina HCl 4 mg/l, timidina 0,73 mg/l, vitamina B-12 0,68 mg/l, sulfato de cinc 7*H₂O 0,43 mg/l.) Las células se hacen crecer durante toda una noche para acondicionar el medio. La siguiente mañana el medio acondicionado (- 150 ml total) se retira y se deja a un lado en un recipiente estéril. Las células se tripsinizan y se recogen en el medio acondicionado. Se añade medio de suspensión reciente para llevar el volumen total a 500 ml y una densidad de células de 5 x células/ml. El volumen de cultivo en suspensión se incrementa repetidamente durante las siguientes 3 semanas hasta el volumen deseado y densidad hasta la recogida (aprox. 3,5 - 4,0 x10⁶ células por ml de densidad conseguido de densidad de células). Se recogen las células por centrifugación a 1.500 g a 4 °C durante 30 min. Se decanta el sobrenadante y los sedimentos de células se vuelven a suspender en solución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo (PBS). Se toman alícuotas de la suspensión de células en tubos de centrífuga de 50 ml y se centrifugan a 1.500g a 4 °C durante 15 min. Se retira el sobrenadante, se pesan los sedimentos, y después se congelan en sobre hielo seco.

Para preparar membranas, los sedimentos anteriores se vuelven a suspender en tampón Tris enfriado con hielo (20 mM Tris HCl, pH 7,4 a 23 °C, 5 mM EDTA) y se homogeneizó con un molino de tejidos Wheaton. El lisado se centrifuga posteriormente a 200 x g durante 5 min. a 4 °C para sedimentar los fragmentos grandes que se desechan. Se recoge el sobrenadante y se centrifuga a 40.000 x g durante 60 min. a 4 °C. El sedimento resultante se vuelve a suspender en un tampón final que contiene 50 mM Tris HCl y 0,5 mM EDTA, pH 7,4. Las preparaciones de membrana se congelan repentinamente sobre hielo seco y se almacenan a - 80°C. Las concentraciones de proteína se determinan por el procedimiento de Bradford. Anal. Biochem., 72: 248 - 254, 1976.

Para ensayos funcionales de AMPc, las células que expresan 5-HT₇ de antes se hacen crecer en matraces de 150 cm² y se procesan esencialmente como sigue. El medio se aspira de los matraces y se lavan las células con 1 ml de PBS. Las células se liberan de la superficie del matraz usando solución de disociación de células sin enzima (medio Specialty (www.chemicon.com) CAT nº S-004-B) y se vuelven a suspender en medio completo. Se cuenta una muestra de las células y el resto se centrifuga durante 3 min. El sedimento de células resultante se vuelve a suspender en PBS a una concentración de 1 x 10⁶ células por ml y se usa directamente en el ensayo de AMPc como se ha descrito.

Afinidad del receptor 5-HT₇: Ensayo de unión de radioligando:

La unión de [³H] 5-HT se realiza usando modificaciones de las condiciones de ensayo reseñadas por Kahl et al. (J. Biomo.I Screen, 2: 33 - 40 (1997), esencialmente como sigue. Ensayos de unión de radioligando se llevan a cabo en placas de microvaloración de 96 pocillos, en un volumen total de 125 µl que contiene el siguiente tamóp de reacción: 50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0,2 mM EDTA, 10 mM pargilina, 0,1% de ascorbato, pH 7,4 a temperatura ambiente. La unión de competición se lleva a cabo usando once concentraciones de compuesto de ensayo que varían entre 0,1 y 10.000 nM, en presencia de 1 nM [³H]5-HT. 5-HT no marcado (10 µM) se usa para definir la unión no específica. La reacción de unión se inicia por la adición de 0,15 µg de homogenato de membrana (2,31 ng/ µl, 65 µl por pocillo) y 0,5 mg de fluoromicroesferas de ensayo de proximidad de centelleo. Las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante 3 hr. y después se cuentan en un contador de centelleo Trilux Microbeta™ para detectar el ligando unido al receptor. Los datos de unión se analizan mediante análisisanálisis de ajuste de 4 parámetros asistido por ordenador (ID Business Solutions Ltd, Guildford, Surrey, Reino Unido). Los valores de Cl₅₀ se convierten en valores de Ki usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Biochem. Pharmacol., 22: 3099 - 3108 (1973).

Los compuestos ejemplificados se ensayan esencialmente como se ha descrito y se encuentra que tienen valores de Ki ≤ 50 nM. El compuesto del Ejemplo 1 se ensaya esencialmente como se ha descrito y se encuentra que tiene un valor de Ki de aproximadamente 16,2 nM.

La afinidad para los otros subtipos del receptor de serotonina así como para los receptores adrenérgicos alfa 1 y 2 se pueden determinar fácilmente por modificación del ensayo de unión del receptor de radioligando descrito anteriormente usando membranas derivadas de las células que expresan de manera estable el subtipo del receptor deseado incluyendo los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, y 5-HT_{1D}, así como los subtipos del receptor 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT₅, y 5-HT₆. La relación selectiva de Ki_{-x}/ Ki_{-5HT7}, donde Ki_{-x} es el Ki para el receptor que está comparándose, es indicativa de la afinidad relativa de un compuesto para el receptor 5-HT₇. Los compuestos ejemplificados se ensayan y se encuentra que tienen unas relaciones de selectividad contra otros receptores serotoninérgicos de ≥ 4 y contra receptores andronérgicos de > 4. El compuesto del Ejemplo 1 se ensaya esencialmente como se describe y se encuentra que tiene el siguiente perfil de selectividad:

Receptor	Ex. 1 K _i (nM)
5-HT _{1A}	213
5-HT _{1B}	> 3580
5-HT _{1D}	1840
5-HT _{2A}	> 7470
5-HT _{2B}	> 6810
5-HT _{2C}	> 8360
5-HT ₄	(no ensayado)
5-HT ₅	4550
5-HT ₆	> 5830
5-HT ₇	16,2
Adrenérgico alfa 1	1380
Adrenérgico alfa 2	> 2670

Ensayo de angatonismo funcional: Medida de la formación de AMPc:

El receptor 5-HT₇ está funcionalmente acoplado a una proteína G como se mide por la capacidad de la serotonina de y fármacos serotonérgicos de estimular la producción de AMPc en células CHO transfectadas con el receptor 5-HT₇.

- 5 (Ruat, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences (Estados Unidos), 90: 8547 - 8551, 1993.) De acuerdo con lo anterior, la actividad del receptor funcional se puede medir mediante la medición de la actividad de la adenilato ciclasa usando un kit de ensayo de fluorescencia comercialmente disponible, homogéneo, resuelto en el tiempo, como por ejemplo el kit producido por Cisbio-US, Inc. (Bedford, MA). Esencialmente, y usando el protocolo y reactivos proporcionados por el fabricante, aproximadamente 20.000 células AV-12 que expresan el receptor 5-HT₇ humano (como se ha descrito anteriormente) se usan con las concentraciones de dosis del compuesto de ensayo en el intervalo descrito para el unión de ensayo. Las curvas de dosis - respuesta de CE-90 para 5-HT se miden en paralelo para demostrar antagonismo competitivo. También se desarrolla en cada experimento una curva estándar de AMPc en cada experimento. Después las placas de ensayo se leen en un instrumento Envision™ (Perkin-Elmer, Wellesley MA), los datos se normalizan a la curva estándar y se convierten a porcentaje de inhibición para análisis de datos como se ha descrito anteriormente para los resultados de ensayo de unión al receptor. El K_b (nM) se calcula como una medida de la potencia antagonista del compuesto. Los compuestos preferidos son aquellos que tienen un porcentaje de inhibición de > 75%. Todavía otros compuestos preferidos son aquellos que tienen un valor de K_b < 50 nM. El compuesto del Ejemplo 1 se ensaya esencialmente como se describe y se encuentra que es un antagonista completo con un valor de K_b de aproximadamente 2,97 nM (inhibición = aproximadamente 108%).

20 Modelo Animal de Extravasación de Proteína de Plasma Dural (PPE).

El modelo de extravasación de proteína de plasma dural es un modelo establecido para migraña. La capacidad de un compuesto de ensayo para reducir la extravasación de las proteínas de plasma en el dura en las condiciones de ensayo se considera indicativo de la capacidad del compuesto para reducir o prevenir la inflamación dural aunque sea sintomático de migraña. (véase Johnson, K.W., et al., Neuroreport, 8 (1997) 2237 - 2240.)

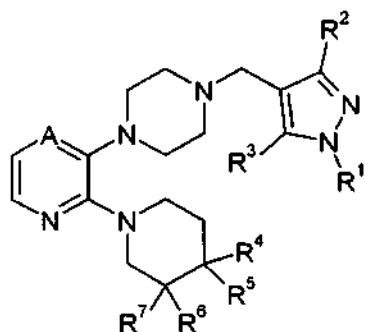
- 25 Para ensayar los compuestos para determinar su capacidad para reducir o prevenir la extravasación de proteína de plasma dural, ratas macho Harlan Sprague-Dawley (250 - 350 g) se anestesian con pentobarbital sódico (65 mg/kg, i.p.) y se colocan en una estructura estereotáctica (David Kopf Instruments) con el conjunto de barra incisiva a - 2.5 mm. Después de una incisión en el cuero cabelludo sagital en la línea media, se perforan dos pares de agujeros bilaterales a través del cráneo (3,2 mm en la parte posterior, 1,8 y 3,8 mm lateralmente, todas las coordenadas con referencia a bregma). Los pares de electrodos de acero inoxidable estimulantes, aislados excepto en los extremos (Rhodes Medical Systems, Inc.), se introducen través de los agujeros en ambos hemisferios hasta una profundidad de 9,2 mm.

- 35 El compuesto de ensayo se administra por vía intravenosa (i.v.) a la vena femoral a un volumen de dosificación de 1 ml/kg. Aproximadamente 8 min. después de la inyección, los animales se dosifican con isoftiocianato de Fluoresceína - albúmina (FITC-BSA) (20 mg/kg, i.v.). El FITC-BSA funciona como un marcador para la extravasación de proteína. Diez minutos después de la inyección del compuesto de ensayo, el ganglio trigémino izquierdo se estimula eléctricamente durante 5 min. A una intensidad de corriente de 1,0 mA (5 Hz, pulso de 5 msec cada 200 msec) con un Model S48 Grass Instrument Stimulator con unidad de aislamiento fotoeléctrica PSIU6 (Grass-Telefactor).

- De manera alternativa, ratas mantenidas en ayuno durante toda una noche se dosifican por vía oral con compuesto de ensayo mediante sonda nasogástrica a un volumen de 2 ml/kg. Aproximadamente 50 min. después de la dosificación, los animales se anestesian y se colocan en la estructura estereotáctica como se ha descrito anteriormente. Los animales se dosifican con FITC-BSA (20 mg/kg, i.v.) a 58 min. después de la dosificación p. o.
- 5 Sixty min. después de la dosificación del compuesto, los animales se estimulan eléctricamente como se ha descrito anteriormente.
- Cinco min. después de la terminación de la estimulación, se sacrifican los animales por exsanguinación con 40 ml de solución salina. Se retira la parte superior del cráneo y se retiran las muestras de membrana dural de ambos hemisferios, se enjuagan con agua, y se dispersan en plano sobre portaobjetos de microscopio. Una vez secos, los tejidos se cubren con cubreobjetos con una solución de 70% de glicerolagua.
- 10 La cantidad de FITC-BSA para cada muestra se cuantifica con un microscopio de fluorescencia (Zeiss) equipado con un monocromador de rejilla, un espectrofotómetro, y una plataforma dirigida por ordenador. Las mediciones de fluorescencia se toman en 25 puntos en una rejilla 5x5 en etapas de en 500 µm en cada muestra dural con una longitud de onda de excitación de aproximadamente 490 nm e intensidad de emisión medida a aproximadamente 15 535 nm. Se determinan la media y la desviación estándar de 25 mediciones.
- La extravasación inducida por la estimulación eléctrica del ganglio trigémino es un efecto ipsilateral (es decir se produce solamente sobre en el lateral de la dura en el que el ganglio trigémino se había estimulado). Esto permite el uso de la otra mitad (no estimulada) de la dura como control. Se calcula la relación de la cantidad de extravasación en la dura del lado estimulado, sobre la extravasación en el lado no estimulado. Los animales control dosificados solamente con solución salina, producen una relación de aproximadamente 2,0. por el contrario, un compuesto que evitan de manera eficaz la extravasación en la dura del lado estimulado produciría una relación de aproximadamente 1,0.
- 20 Los compuestos preferidos son aquellos que evitan la extravasación. El compuesto del Ejemplo 1 se ensaya esencialmente como se ha descrito y se encuentra que tiene yb valor de DI₁₀₀ de 0,1 mg/Kg, proporcionando una relación de aproximadamente 1,15.
- Aunque es posible administrar los compuestos de esta invención directamente sin ninguna formulación, los compuestos se administran usualmente en la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como un ingrediente activo y al menos un vehículo, diluyente y / o excipiente. Estas composiciones se pueden administrar mediante una diversidad de vías incluyendo 30 oral, sublingual, bucal, intranasal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, y pulmonar. Tales composiciones farmacéuticas y procedimientos para prepararlas se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science y Practice of Pharmacy (Universidad de las Ciencias de Filadelfia, ed., 21^a ed., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005).
- 35 Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria que contiene entre 0,1 y aproximadamente 200 mg, más usualmente aproximadamente 1,0 a aproximadamente 30 mg, del ingrediente activo. El término " forma de dosificación unitaria " se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con al menos un vehículo, diluyente y / o excipiente adecuado farmacéuticamente aceptable.
- 40 Los compuestos son en general eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones normalmente estarán dentro de un 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 individuales o divididas. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada se determinará por un medico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el 45 compuesto o compuestos real (es) administrados, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente, y por lo tanto los intervalos de dosificación anteriores no se pretenden que limiten el alcance de la invención de ninguna manera. En algunos casos los niveles de dosificación por debajo del límite inferior anterior pueden ser adecuados, mientras que en otros casos todavía dosis mayores se pueden emplear.
- 50 El tipo de formulación empleada para la administración de los compuestos de la presente invención se puede dictar por 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 fórmula:



en la que:

- 5 A es -C(H)= o -N=;
- R¹ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en i) hidrógeno, ii) metilo, iii) etilo, iv) hidroximetilo, v) hidroxietilo, vi) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos fluoro, vii) bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos fluoro, y viii) piridilo;
- R² es hidrógeno, metilo, o etilo;
- 10 R³ es hidrógeno, metilo, o cloro;
- R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en i) hidrógeno, ii) fluoro, iii) metilo, iv) hidroxi, v) hidroximetilo, vi) hidroxietilo, vii) metoximetilo, viii) cianometilo, y ix) metilsulfonilaminometilo;
- R⁵ es hidrógeno;
- 15 R⁶ y R⁷ son iguales y se seleccionan conjuntamente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y fluoro, a condición de que cuando R⁶ y R⁷ no son hidrógeno, R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno;
- o su sal farmacéuticamente aceptable.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R¹ es metilo, etilo, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos fluoro.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que R⁴ es hidroxi, hidroximetilo, o metoximetilo.
- 20 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3'-(4-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-yl)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol o su sal farmacéuticamente aceptable.
5. Un compuesto que es clorhidrato de 3'-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo.
- 25 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como ingrediente activo en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en terapia.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de migraña en seres humanos.
- 30 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento profiláctico de migraña en seres humanos.
10. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de migraña.
- 35 11. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico de migraña.