

PETITORIO

AS: 99.842

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 05128615 00000000 Folios: 249
Fecha (AMD): 2005-12-21 16:50:01
Trámite: 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

18-01-08

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-1-51 85 Sodertalje, Suecia
Nacionalidad o Domicilio: Suecia
Lugar de Constitución: Suecia
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Leifeng Cheng

Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/000970 Fecha 16-06-2004

Publicación Internacional No. WO 2004/111034 A1 Fecha 23-12-2004

Título (54): DERIVADOS DE 3-SUSTITUIDA 5,6-DIARILPIRAZIN-2-CARBOXAMIDA Y -2-SULFONAMIDA COMO
MODULADORES DE CB₁

7 Clasificación Internacional (51) C07 D401/12

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

GB

(32) Fecha

18-06-2003

(31) Número de Solicitud

0314057.1

9 Comprobante de pago No. 05-88.875

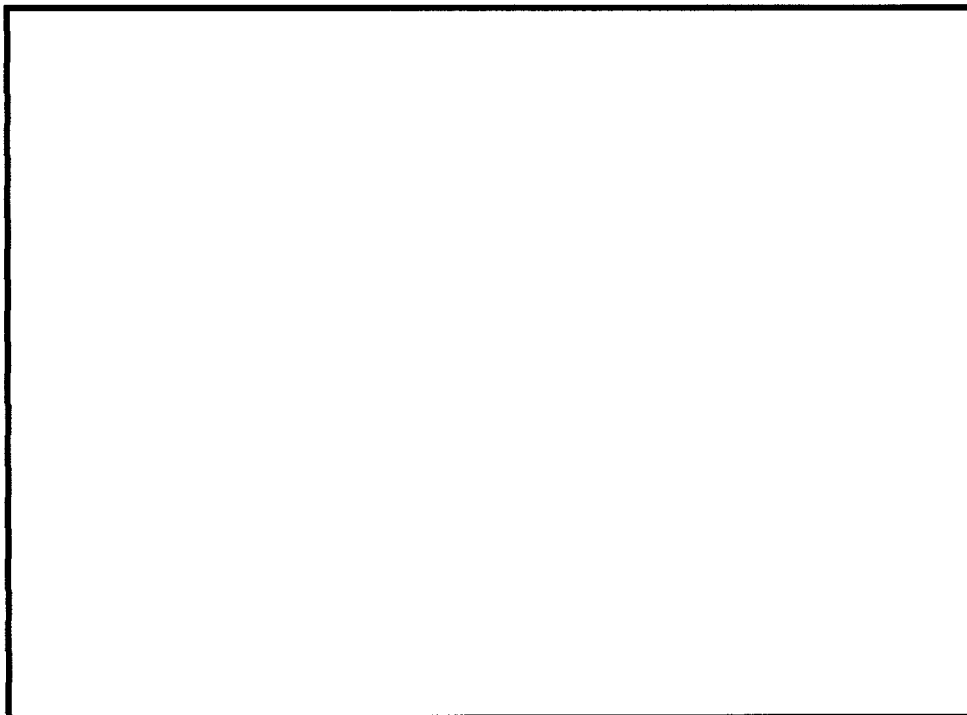
Fecha 20-12-2005

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia Autenticada**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

[Handwritten signature]

3 3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 05126615 00000000
Fecha (AMD): 2005-12-21 16:50:01 Folios: 249
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 88,875
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27973236	17/11/2005	4,480,600.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 December 2004 (23.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/111034 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/12

(21) International Application Number:
PCT/SE2004/000970

(22) International Filing Date: 16 June 2004 (16.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0314057.1 18 June 2003 (18.06.2003) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): CHENG, Leifeng [GB/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 3-SUBSTITUTED 5,6-DIARYL-PYRAZINE-2-CARBOXAMIDE AND -2-SULFONAMIDE DERIVATIVES AS CB1 MODULATORS

(57) Abstract: The present invention relates to 3-substituted-5,6-diarylpyrazine-2-carboxamide and -2-sulfonamide derivatives and processes for preparing such compounds, their use in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them. The compounds are cannabinoid receptor 1 (CB1) modulators.

WO 2004/111034 A1

THERAPEUTIC AGENTS

Field of invention

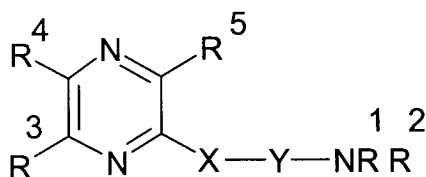
The present invention relates to certain 3-substituted-4,5-diarylpyrazine-2-carboxamides
 5 compounds of formula I, to processes for preparing such compounds, to their use in the
 treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders, to methods for their
 therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

Background of the invention

10 It is known that certain CB₁ modulators (known as antagonists or inverse agonists) are
 useful in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders (WO01/70700 and
 EP 656354). However, there is a need for CB₁ modulators with improved physicochemical
 properties and/or DMPK properties and/or pharmacodynamic properties.

15 Pyrazinecarboxamides are reported to possess antithrombotic properties (WO 92/ 02513).
 The compounds disclosed in this document are disclaimed from the compound claims of
 the present invention. 5,6-Diphenyl-2-pyrazinecarboxylic acid is disclosed in CH 458 361.

20 Co-pending application PCT/GB02/05742 discloses compounds of the general formula (A)



A

and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates and crystalline forms thereof, in
 which

25 R¹ and R² independently represent:

a C₁₋₆alkyl group;

an (amino)C₁₋₄alkyl- group in which the amino is optionally substituted by one or more
 C₁₋₃alkyl groups;

an optionally substituted non-aromatic C₃₋₁₅carbocyclic group;

30 a (C₃₋₁₂cycloalkyl)C₁₋₃alkyl- group;

a group - (CH₂)_s - (phenyl)_r in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2

OK 0

naphthyl;

anthracenyl;

a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following: oxygen, sulphur or an additional nitrogen wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy or benzyl ;

1-adamantylmethyl;

a group - (CH₂)_t Het in which t is 0,1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups and Het represents an aromatic heterocycle optionally substituted by one, two or three groups selected from a C₁₋₅alkyl group, a C₁₋₅alkoxy group or halo;

or R¹ represents H and R² is as defined above;

or R¹ and R² together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following: oxygen, sulphur or an additional nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy or benzyl;

X is CO or SO₂;

Y is absent or represents NH optionally substituted by a C₁₋₃alkyl group;

R³ and R⁴ independently represent phenyl, thienyl or pyridyl each of which is optionally substituted by one, two or three groups represented by Z;

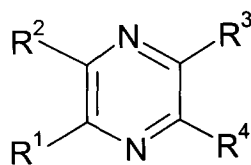
Z represents a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxy group, hydroxy, halo, trifluoromethyl, trifluoromethylthio, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, nitro, amino, mono or di C₁₋₃alkylamino, mono or di C₁₋₃alkylamido, C₁₋₃alkylsulphonyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C₁₋₃alkyl carbamoyl, sulphamoyl and acetyl; and

R⁵ is H, a C₁₋₃alkyl group, a C₁₋₃alkoxymethyl group, trifluoromethyl, a hydroxyC₁₋₃alkyl group, C₁₋₃alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C₁₋₃alkylcarbamoyl, acetyl, or hydrazinocarbonyl of formula -CONHNR^aR^b wherein R^a and R^b are as previously defined for R¹ and R² respectively;

with the proviso that when R¹ and R² together with the nitrogen atom to which they are attached represent 4-methylpiperazin-1-yl or R¹ represents H and R² represents methyl or 1-benzylpiperidin-4-yl; X is CO; Y is absent and R⁵ is H; then R³ and R⁴ do not both

Description of the invention

The invention relates to a compound of the general formula (I)



I

and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which

R^1 and R^2 independently represent phenyl, thienyl or pyridyl each of which is independently optionally substituted by one or more groups represented by Z;

Z represents a C_{1-8} alkyl group optionally substituted by one or more: hydroxy; a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro; a C_{3-8} cycloalkyl group; a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur; or by a group $NR^{10}R^{11}$ (in which R^{10} and R^{11} independently represent hydrogen, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkanoyl group or a C_{1-6} alkoxycarbonyl group), or Z represents a C_{3-8} cycloalkyl group, a C_{1-6} alkoxy group (optionally substituted by one or more fluoro), hydroxy, halo, trifluoromethyl, trifluoromethylthio, trifluoromethylsulphonyl, nitro, a group $NR^{10}R^{11}$ (in which R^{10} and R^{11} independently represent hydrogen, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkanoyl group or a C_{1-6} alkoxycarbonyl group), mono or di C_{1-3} alkylamido, C_{1-3} alkylthio, C_{1-3} alkylsulphonyl, C_{1-3} alkylsulphonyloxy, C_{1-3} alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C_{1-3} alkyl carbamoyl, sulphamoyl, acetyl, an aromatic heterocyclic group which is optionally substituted by one or more halo, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl or trifluoromethoxy and a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy, fluoro, benzyl or an amino group $-NR^xR^y$ in which R^x and R^y independently represent H or C_{1-4} alkyl ;

R^3 represents a group of formula $X-Y-NR^5R^6$

in which X is CO or SO_2

an (amino) C_{1-4} alkyl- group in which the amino is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups;

a group $(C_{3-12}\text{cycloalkyl})(CH_2)_g$ - wherein g is 0, 1, 2 or 3 wherein the cycloalkyl is optionally substituted by one or more fluoro, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy;

a group $-(CH_2)_r(\text{phenyl})_s$ in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2 and the phenyl groups are optionally independently substituted by one or more groups represented by Z;

naphthyl;

anthracenyl;

a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy, fluoro, trifluoromethyl, benzyl or an amino group $-NR^xR^y$ in which R^x and R^y independently represent H or C_{1-4} alkyl ;

1-adamantylmethyl;

a group $-(CH_2)_t\text{Het}$ in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups and Het represents an aromatic heterocyclic group optionally substituted by one, two or three groups selected from a C_{1-5} alkyl group, a C_{1-5} alkoxy group or halo;

or R^5 represents H and R^6 is as defined above;

or R^5 and R^6 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following: oxygen, sulphur or an additional nitrogen;

wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy, fluoro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, benzyl, C_{1-6} alkanoyl or an amino group $-NR^xR^y$ in which R^x and R^y independently represent H or C_{1-4} alkyl;

R^4 represents a group of formula $(CH_2)_nCOOR^7$

in which n is 0, 1, 2, 3 or 4; and R^7 represents a C_{4-12} alkyl group, a C_{3-12} cycloalkyl group or a $(C_{3-12}\text{cycloalkyl})C_{1-3}$ alkyl- group each of which is optionally substituted by one or more of the following: a C_{1-6} alkyl group; fluoro, amino or hydroxy, or

R^7 represents a group $-(CH_2)_a$ phenyl in which a is 0, 1, 2, 3 or 4 and the phenyl group is optionally substituted by one or more groups represented by Z which may be the same or different or

5 R^7 represents a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more of the of the following: oxygen, sulphur or nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, C_{1-3} acyl groups, hydroxy, amino or benzyl; or

10 R^4 represents a group of formula $-(CH_2)_o-O-(CH_2)_p-R^8$ in which o and p independently represent an integer 0, 1, 2, 3 or 4 and each of the alkyl chains is independently optionally substituted by one or more C_{1-6} alkyl groups, C_{1-6} alkoxy groups or hydroxy and R^8 represents a C_{1-12} alkyl group or a C_{1-12} alkoxy group or R^8 represents phenyl optionally independently substituted by one or more Z groups or R^8 represents an aromatic
15 heterocyclic group or a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more of one following: oxygen, sulphur or nitrogen wherein each of these rings is optionally substituted by one or more groups represented by Z which may be the same or different; with the proviso that R^4 is not a C_{1-3} alkoxymethyl group unless R^3 represents a group of formula $X-YNR^5R^6$ in which X is CO and Y is absent and R^5 is H and R^6 is a C_{3-8} cycloalkyl group substituted by one or more fluoro or X is CO and Y is NH and NR^5R^6 together represent a piperidino group substituted by one or more fluoro; or R^8
20 represents a C_{3-8} cycloalkyl group or a C_{3-8} cycloalkenyl group optionally substituted by one or more groups represented by Z which may be the same or different;

25 R^4 represents a C_{4-12} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, hydroxy, or amino; or

R^4 represents a group of formula $-(CH_2)_qR^9$ in which q is 0, 1, 2, 3 or 4 and R^9 represents a C_{3-12} cycloalkyl group, a C_{3-12} cycloalkenyl group, phenyl, an aromatic heterocyclic group
30 or a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more of one following: oxygen, sulphur or nitrogen wherein each of these rings is optionally substituted by one or more groups represented by Z which may be the same or different; or

R^4 represents a group of formula $-L^1R^9$ in which L^1 represents a C_{2-6} alkenylene chain optionally substituted by one or more C_{1-4} alkyl groups and R^9 is as previously defined; or

R^4 represents a group of formula $-(CH_2)_m-O-(CO)-R^{10}$ in which m represents an integer 0, 1, 2, 3 or 4, in which R^{10} represents a C_{1-12} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, hydroxy, or amino or R^{10} represents a group of formula $-(CH_2)_qR^9$ in which q and R^9 is as previously described; or

R^4 represents a group of formula $CONR^{11}R^{12}$ in which R^{11} and R^{12} independently represent H or a C_{1-8} alkyl group or a C_{1-8} alkyl group substituted by one or more hydroxy groups provided that at least one of R^{11} and R^{12} is a hydroxy C_{1-8} alkyl group; or

R^4 represents a group of formula $-L^2CN$ in which L^2 represents a C_{1-6} alkylene chain.

According to an embodiment of the present invention, R^1 and R^2 independently represent phenyl, thienyl or pyridyl each of which is independently optionally substituted by one or more groups represented by Z;

Z represents a C_{1-8} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group, hydroxy, halo, trifluoromethyl, trifluoromethylthio, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, nitro, mono or di C_{1-3} alkylamido, C_{1-3} alkylsulphonyl, C_{1-3} alkylsulphonyloxy, C_{1-3} alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C_{1-3} alkyl carbamoyl, sulphamoyl, acetyl, an aromatic heterocyclic group which is optionally substituted by one or more halo, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl or trifluoromethoxy and a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy, fluoro, benzyl or an amino group $-NR^xR^y$ in which R^x and R^y independently represent H or C_{1-4} alkyl;

R^3 represents a group of formula $X-Y-NR^5R^6$

in which X is CO or SO_2

and Y is absent or represents NH optionally substituted by a C_{1-3} alkyl group

and R^5 and R^6 independently represent :

an (amino) C_{1-4} alkyl- group in which the amino is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups;

a group $(C_{3-12}\text{cycloalkyl})(CH_2)_g$ wherein g is 0, 1, 2 or 3 wherein the cycloalkyl is optionally substituted by one or more fluoro, hydroxy, C_{1-3} alkyl C_{1-3} alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy;

a group $-(CH_2)_r(\text{phenyl})_s$ in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2 and the phenyl groups are optionally independently substituted by one or more groups represented by Z;

naphthyl;

anthracenyl;

a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy, fluoro, trifluoromethyl, benzyl or an amino group $-NR^xR^y$ in which R^x and R^y independently represent H or C_{1-4} alkyl;

1-adamantylmethyl;

a group $-(CH_2)_t\text{Het}$ in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups and Het represents an aromatic heterocyclic group optionally substituted by one, two or three groups selected from a C_{1-5} alkyl group, a

C_{1-5} alkoxy group or halo;

or R^5 represents H and R^6 is as defined above;

or R^5 and R^6 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following: oxygen, sulphur or an additional nitrogen;

wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy, fluoro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, benzyl, C_{1-6} alkanoyl or an amino group $-NR^xR^y$ in which R^x and R^y independently represent H or C_{1-4} alkyl;

R^4 represents a group of formula $(CH_2)_nCOOR^7$ in which n is 0, 1, 2, 3 or 4; and R^7

represents a C_{4-12} alkyl group, a C_{3-12} cycloalkyl group or a $(C_{3-12}\text{cycloalkyl})C_{1-3}$ alkyl- group each of which is optionally substituted by one or more of the following: a C_{1-6} alkyl group; fluoro, amino or hydroxy, or



R^7 represents a group $-(CH_2)_a$ phenyl in which a is 0, 1, 2, 3 or 4 and the phenyl group is optionally substituted by one or more groups represented by Z which may be the same or different or

5 R^7 represents a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more of the of the following: oxygen, sulphur or nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, C_{1-3} acyl groups, hydroxy, amino or benzyl; or

10 R^4 represents a group of formula $-(CH_2)_o-O-(CH_2)_p-R^8$ in which o and p independently represent an integer 0, 1, 2, 3 or 4 and R^8 represents a C_{1-12} alkyl group with the proviso that R^4 is not a C_{1-3} alkoxymethyl group, or R^8 represents phenyl optionally independently substituted by one or more Z groups or R^8 represents an aromatic heterocyclic group or a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or
15 more of one following: oxygen, sulphur or nitrogen wherein each of these rings is optionally substituted by one or more groups represented by Z which may be the same or different;

R^4 represents a C_{4-12} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, hydroxy, or
20 amino; or

R^4 represents a group of formula $-(CH_2)_qR^9$ in which q is 0, 1, 2, 3 or 4 and R^9 represents a C_{3-12} cycloalkyl group, phenyl, an aromatic heterocyclic group or a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more of one following:
25 oxygen, sulphur or nitrogen wherein each of these rings is optionally substituted by one or more groups represented by Z which may be the same or different; or

R^4 represents a group of formula $-(CH_2)_m-O-(CO)-R^{10}$ in which m represents an integer 0, 1, 2, 3 or 4, in which R^{10} represents a C_{1-12} alkyl group optionally substituted by one or
30 more fluoro, hydroxy, or amino or R^{10} represents a group of formula $-(CH_2)_qR^9$ in which q and R^9 is as previously described.

It will be understood that where a substituent Z is present in more than one group that these

The term aromatic heterocyclic group means an aromatic 5-, 6-, or 7-membered monocyclic ring or a 9- or 10-membered bicyclic ring, with up to five ring heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur. Suitable aromatic heterocyclic groups include, for example furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazenyl, benzofuranyl, indolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzofurazanyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl or naphthyridinyl, preferably furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or 1,3,5-triazenyl and more preferably pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl or pyridyl.

Suitable saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur include, for example oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 2,3-dihydro-1,3-thiazolyl, 1,3-thiazolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1-oxotetrahydrothienyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl or tetrahydropyrimidinyl, preferably tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl or piperazinyl, more preferably tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, pyrrolidin-3-yl, morpholino, piperidino, piperidin-4-yl or piperazin-1-yl.

Further values of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 in compounds of formula I now follow. It will be understood that such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

In one particular group of compounds of formula I, R^1 and R^2 represent phenyl independently optionally substituted by one or more chloro or methyl.

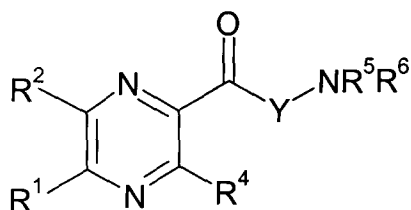
In another particular group of compounds of formula I, R^3 represents CONHR^k in which R^k represents piperidino, 4,4-difluorocyclohexyl or C_{3-6} alkyl optionally substituted by hydroxy.

more of the following: morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, a C₁₋₃alkylthio group, a C₃₋₆cycloalkyl group, C₁₋₃alkoxy, hydroxy, amino, C₁₋₆alkylamino, di(C₁₋₆alkyl)amino, or a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more of the following: C₁₋₃alkoxy, hydroxy, amino, C₁₋₆alkylamino, di(C₁₋₆alkyl)amino, morpholinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl or a group of formula CH(X)R^pR^q in which X is hydroxy, a C₁₋₆alkoxy group, difluoromethoxy, C₁₋₆alkyl, amino, C₁₋₆alkylamino, di(C₁₋₆alkyl)amino, morpholinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl, R^p represents hydrogen, a C₁₋₆alkyl group or a C₃₋₆cycloalkyl group and R^q represents hydrogen, a C₁₋₆alkyl group or a C₃₋₆cycloalkyl group or R^j represents C₁₋₆alkoxy group terminally substituted on carbon by one or more fluoro. Particularly u is 1.

Particularly R^j represents triazolyl optionally substituted by one or more of the following: morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, a C₁₋₃alkylthio group, a C₃₋₆cycloalkyl group or a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more of the following: C₁₋₃alkoxy, hydroxy, amino, C₁₋₆alkylamino, di(C₁₋₆alkyl)amino, morpholinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl or a group of formula CH(X)R^pR^q in which X is hydroxy, difluoromethoxy, C₁₋₆alkyl, amino, C₁₋₆alkylamino, di(C₁₋₆alkyl)amino, morpholinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl.

Particularly R^j represents tetrazolyl, optionally substituted by one or more of the following: morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, a C₁₋₃alkylthio group, a C₃₋₆cycloalkyl group or a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by one or more of the following: C₁₋₃alkoxy, hydroxy, amino, C₁₋₆alkylamino, di(C₁₋₆alkyl)amino, morpholinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl or a group of formula CH(X)R^pR^q in which X is hydroxy, difluoromethoxy, C₁₋₆alkyl, amino, C₁₋₆alkylamino, di(C₁₋₆alkyl)amino, morpholinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl.

One particular group of compounds of formula I is represented by formula IIa



IIa

wherein R¹ and R² independently represent phenyl optionally independently substituted by halo or pyridyl,

18
15

and Y is represents NH and

R⁵ represents H and

R⁶ represents perfluorophenyl or phenyl optionally substituted by trifluoromethyl or R⁵ and R⁶ together with the nitrogen to which they are attached represent piperidino, morpholino or piperazino each of which is optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy, fluoro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, benzyl, C₁₋₆alkanoyl or an amino group -NR^xR^y in which R^x and R^y independently represent H or C₁₋₄alkyl;

or Y is absent and

10 R⁵ represents H or a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by amino;

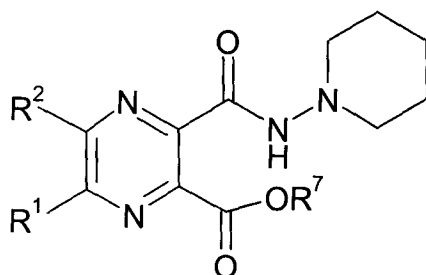
R⁶ represents tetrahydropyranyl or 4- piperidinyl optionally substituted by one or more C₁₋₃alkyl groups, hydroxy, fluoro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, benzyl, C₁₋₆alkanoyl or an amino group -NR^xR^y in which R^x and R^y independently represent H or C₁₋₄alkyl or a C₁₋₆alkyl group optionally substituted by amino;

15 or

R⁵ and R⁶ together with the nitrogen to which they are attached represent piperidino, morpholino or piperazino each of which is optionally substituted by C₁₋₃alkyl or fluoro.

A second particular group of compounds of formula I is represented by formula IIb

20



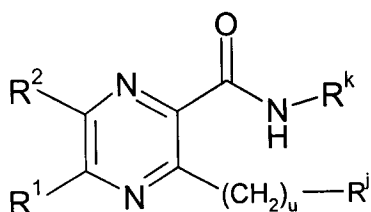
IIb

wherein R¹ and R² represent phenyl independently optionally substituted by one or more chloro; and

R⁷ represents butyl, *tert*-butyl, cyclohexyl or benzyl.

25 A third particular group of compounds of formula I is represented by formula IIc

✓ 16



IIc

wherein R^1 and R^2 represent phenyl independently optionally substituted by one or more chloro or methyl;

u is 0, 1, 2, 3, or 4;

- 5 R^j represents triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, oxazinolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, azolactonyl or azetidinyll each of which is optionally substituted by one or more of the following: morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, a C_{1-3} alkylthio group, a C_{3-6} cycloalkyl group, C_{1-3} alkoxy, hydroxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more
- 10 of the following: C_{1-3} alkoxy, hydroxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, morpholinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl or a group of formula $CH(X)R^pR^q$ in which X is hydroxy, a C_{1-6} alkoxy group, difluoromethoxy, C_{1-6} alkyl, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, morpholinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl, R^p represents hydrogen, a C_{1-6} alkyl group or a C_{3-6} cycloalkyl group and R^q represents hydrogen, a C_{1-6} alkyl group or a C_{3-6} cycloalkyl group or R^j represents C_{1-6} alkoxy group terminally substituted on carbon by one or more fluoro; and
- 15 R^k represents piperidino, 4,4-difluorocyclohexyl or C_{3-6} alkyl optionally substituted by hydroxy.

- 20 In a particular group of compounds of formula IIc, R^1 and R^2 represent phenyl independently optionally substituted by one or more chloro or methyl;

- R^j represents triazolyl or tetrazolyl each of which is optionally substituted by one or more of the following: a C_{1-3} alkylthio group, a C_{3-6} cycloalkyl group or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more of the following: C_{1-3} alkoxy, hydroxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, morpholinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl or a group of
- 25 formula $CH(X)R^pR^q$ in which X is hydroxy, difluoromethoxy, C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, morpholinyl, piperidiyl or pyrrolidinyl, R^p represents hydrogen, a C_{1-6} alkyl group or a C_{3-6} cycloalkyl group and R^q represents hydrogen, a C_{1-6} alkyl group or a C_{3-6} cycloalkyl group or R^j represents C_{1-6} alkoxy group terminally substituted on carbon by one or more fluoro; and u is 0 or 1; and
- 30

“Pharmaceutically acceptable salt”, where such salts are possible, includes both pharmaceutically acceptable acid and base addition salts. All tautomers, where possible, are included within the scope of the invention.

- 5 Throughout the specification and the appended claims, a given chemical formula or name shall encompass all stereo and optical isomers and racemates thereof as well as mixtures in different proportions of the separate enantiomers, where such isomers and enantiomers exist, as well as pharmaceutically acceptable salts thereof. Isomers may be separated using conventional techniques, e.g. chromatography or fractional crystallisation. The enantiomers
10 may be isolated by separation of racemate for example by fractional crystallisation, resolution or HPLC. The diastereomers may be isolated by separation of isomer mixtures for instance by fractional crystallisation, HPLC or flash chromatography. Alternatively the stereoisomers may be made by chiral synthesis from chiral starting materials under conditions which will not cause racemisation or epimerisation, or by derivatisation, with a
15 chiral reagent. All stereoisomers are included within the scope of the invention.

The following definitions shall apply throughout the specification and the appended claims.

- Unless otherwise stated or indicated, the term “alkyl” denotes either a straight or branched
20 alkyl group. Examples of said alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl and t-butyl. Preferred alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, isopropyl and tertiary butyl.

- Unless otherwise stated or indicated, the term “alkoxy” denotes a group O-alkyl, wherein
25 alkyl is as defined above.

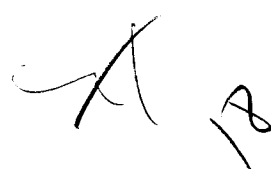
Unless otherwise stated or indicated, the term “halogen” shall mean fluorine, chlorine, bromine or iodine.

- 30 Specific compounds of the invention are one or more of the following:

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

cyclohexyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-



tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({[cis-2-hydroxycyclohexyl]amino}carbonyl)-pyrazine-2-carboxylate;

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({[trans-2-hydroxycyclohexyl]amino}carbonyl)-pyrazine-2-carboxylate;

5 tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]hydrazino}carbonyl)-pyrazine-2-carboxylate;

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(morpholin-4-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

10 tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({2-[4-(tert-butylhydrazino}carbonyl)pyrazine-2-carboxylate;

3-(tert-butoxymethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;
5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyclohexylidenemethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyanomethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

15 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1-methoxyethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({(2-hydroxy-1-methylethyl)amino}carbonyl)-pyrazine-2-carboxylate;

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({(4,4-difluorocyclohexyl)amino}carbonyl)pyrazine-2-carboxylate;

20 tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(pentylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({(1-ethylpropyl)amino}carbonyl)pyrazine-2-carboxylate;

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({(4,4-difluoropiperidin-1-yl)amino}carbonyl)-pyrazine-2-carboxylate;

25 5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-yl-3-[(4-propyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({[4-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]methyl}-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({[5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]methyl}-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

30 tert-butyl {[1-({5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazin-2-yl}methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}carbamate;

tert-butyl {[1-({5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazin-2-yl}methyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methyl}carbamate;



3- {[5-(aminomethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]methyl}-5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(phenoxymethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(piperidin-1-ylmethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohex-2-en-1-yloxy)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohexyloxy)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N'-piperidin-1-ylpyrazine-2,3-dicarboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(3-hydroxybutyl)-N'-piperidin-1-ylpyrazine-2,3-dicarboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(3-hydroxypropyl)-N'-piperidin-1-ylpyrazine-2,3-dicarboxamide;

Tert-butyl 5,6-bis(4-methylphenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

5,6-bis(4-methylphenyl)-N-piperidin-1-yl-3-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-methylphenyl)-N-piperidin-1-yl-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-yl-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-yl-3-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(2-methoxyethoxy)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-cyclopropyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-N-piperidin-1-



5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-cyclopropyl-1*H*-tetrazol-1-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-methyl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-methyl-1*H*-tetrazol-1-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

tert-butyl 6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

tert-butyl 5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

15 *tert*-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]-carbonyl}pyrazine-2-carboxylate;

5,6-bis-(4-chloro-phenyl)-3-propoxy-pyrazine-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(2*H*-tetrazol-5-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide

20 5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(1*H*-tetrazol-5-yl)pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-morpholin-4-yl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-morpholin-4-yl-1*H*-tetrazol-1-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

25 5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-[(5-pyrrolidin-1-yl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-[(5-pyrrolidin-1-yl-1*H*-tetrazol-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{[5-(methylthio)-2*H*-tetrazol-2-yl]methyl}-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

30 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{[5-(methylthio)-1*H*-tetrazol-1-yl]methyl}-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]-*N*-piperidine-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide; or

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxamide

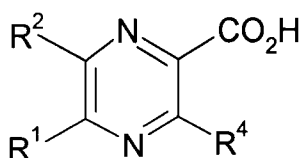
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 Methods of preparation

The compounds of the invention may be prepared as outlined below according to any of the following methods. However, the invention is not limited to these methods, the compounds may also be prepared as described for structurally related compounds in the prior art.

15

Compounds of formula I in which R^1 , R^2 and R^4 are as previously defined and R^3 is COYNR^5R^6 as previously defined may be prepared by reacting a compound of formula III

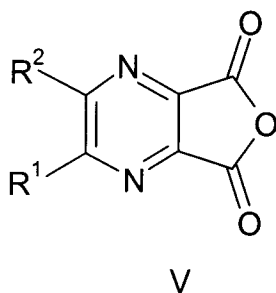


III

20 in which R^1 , R^2 and R^4 are as previously defined with an amine of formula IV
 $\text{R}^5\text{R}^6\text{YNH}_2$ IV

in which Y, R^5 and R^6 are as previously defined in a solvent, for example dichloromethane, in the presence of a coupling agent, for example benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate or for example a carbodiimide, e.g., 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, and optionally in the presence of a base, for
 25 example 4-dimethylaminopyridine or triethylamine, at a temperature in the range of -25°C to 150°C .

Compounds of formula III may be prepared by reacting a compound of formula V



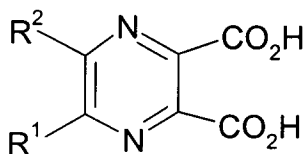
in which R^1 and R^2 are as previously defined with a compound of formula VI



in which R^4 is as previously defined in an inert solvent, for example acetonitrile, and optionally in the presence of a catalyst, for example a basic catalyst, e.g., 4-dimethylaminopyridine, at a temperature in the range of $-25^{\circ}C$ to $150^{\circ}C$.

Compounds of formula I may also be prepared by reacting a compound of formula V with a compound of formula VI and then reacting the product directly with a compound of formula IV.

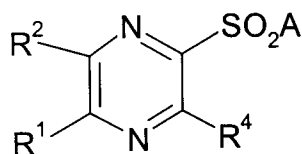
Compounds of formula V may be prepared by reacting a compound of formula VIII



in which R^1 and R^2 are as previously defined with a dehydrating agent for example acetyl chloride at a temperature in the range of $0^{\circ}C$ to $150^{\circ}C$.

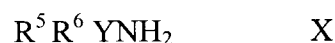
Compounds of formulae IV and VI are commercially available or may be prepared by methods known to those skilled in the art. Certain compounds of formulae III, V and VIII are novel and are claimed as a further aspect of the present invention as useful intermediates.

Compounds of formula I in which X is SO₂ may be prepared by reacting a compound of formula IX



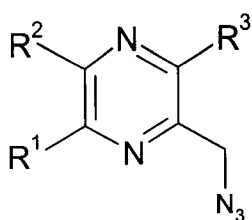
IX

in which R¹, R² and R⁴ are as previously defined and A represents halo with an amine of formula X



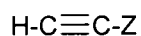
in which Y, R⁵ and R⁶ are as previously defined in an inert solvent, for example dichloromethane, and optionally in the presence of a catalyst, for example a basic catalyst, eg 4-dimethylamino-pyridine, at a temperature in the range of -25°C to 150°C.

Compounds of formula I in which R¹, R² and R³ are as previously defined and R⁴ represents a group CH₂(1H-1,2,3-triazol-1-yl) in which the triazole is optionally substituted on carbon by Z may be prepared by reacting an azide of formula XI



XI

with an acetylene of formula XII

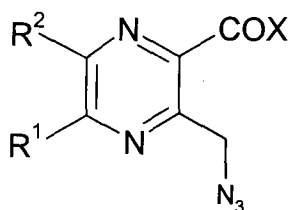


XII

in which Z is as previously defined in an inert solvent, for example toluene, *tert*-butanol or water or mixtures thereof, and optionally in the presence of a catalyst, for example a copper I salt, e.g., formed in situ from a copper II salt, for instance sulphate, in the presence of sodium ascorbate, at a temperature in the range of -25°C to 150°C.

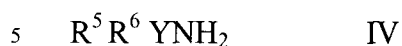
Compounds of formula XI are believed to be novel and are claimed as a further aspect of the present invention as useful intermediates in the preparation of compounds of formula I.

Compounds of formula XI in which R¹ and R² are as previously defined and R³ is COYNR⁵R⁶ as previously defined may be prepared by reacting a compound of formula



XVI

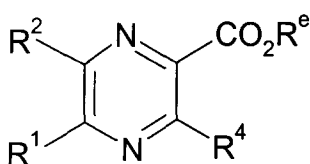
in which R^1 and R^2 are as previously defined and X is a leaving group for example C_{1-6} alkoxy, halo or hydroxy with an amine of formula IV



in which Y, R^5 and R^6 are as previously defined in a solvent, for example dichloromethane, optionally in the presence of a coupling agent, for example benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate or for example a carbodiimide, e.g., 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, and optionally in the presence of a base, for
10 example 4-dimethylaminopyridine or triethylamine, at a temperature in the range of -25°C to 150°C .

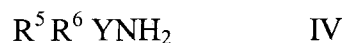
Compounds of formula I in which R^1 , R^2 and R^4 are as previously defined and R^3 is $COYNR^5R^6$ may also be prepared by reacting a compound of formula XIV

15



XIV

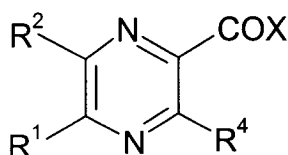
in which R^1 , R^2 and R^4 are as previously defined and R^6 represents an alkyl group, for example a C_{1-6} alkyl group, with an amine of formula IV



20 or a salt thereof in which Y, R^5 and R^6 are as previously defined in a solvent, for example dichloromethane and or toluene, in the presence of a coupling agent, for example a trialkylaluminium compound e.g., trimethylaluminium, and optionally in an inert atmosphere for example under nitrogen or argon, at a temperature in the range of -25°C to 150°C .

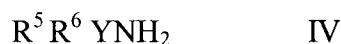
25

Compounds of formula I in which R^1 , R^2 and R^4 are as previously defined and R^3 is $COYNR^5R^6$ may be prepared by reacting a compound of formula XV



XV

in which R¹, R² and R⁴ are as previously defined and X represents a leaving group for example chloro or bromo, with an amine of formula IV



or a salt thereof in which Y, R⁵ and R⁶ are as previously defined in a solvent, for example dichloromethane and or toluene, optionally in the presence of a base, for example triethylamine, at a temperature in the range of -25°C to 150°C.

Compounds of formulae IX, XIV, XV and XVI may be prepared as described in the examples or by analogous methods.

Persons skilled in the art will appreciate that, in order to obtain compounds of the invention in an alternative and in some occasions, more convenient manner, the individual process steps mentioned hereinbefore may be performed in different order, and/or the individual reactions may be performed at different stage in the overall route (i.e. chemical transformations may be performed upon different intermediates to those associated hereinbefore with a particular reaction).

Compounds of formula I may be prepared by de-protecting compounds of formula I, in which one or more groups is protected, by methods known to those skilled in the art for example by hydrolysis of a tert-butoxy carbonyl protected amine group to give the amine group.

The expression "inert solvent" refers to a solvent which does not react with the starting materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects the yield of the desired product.

Pharmaceutical preparations

The compounds of the invention will normally be administered via the oral, parenteral, intravenous, intramuscular, subcutaneous or in other injectable ways, buccal, rectal, vaginal, transdermal and/or nasal route and/or via inhalation, in the form of pharmaceutical



patient to be treated and the route of administration, the compositions may be administered at varying doses.

Suitable daily doses of the compounds of the invention in the therapeutic treatment of humans are about 0.001-10 mg/kg body weight, preferably 0.01-1 mg/kg body weight.

Oral formulations are preferred particularly tablets or capsules which may be formulated by methods known to those skilled in the art to provide doses of the active compound in the range of 0.5mg to 500mg for example 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg and 250mg.

According to a further aspect of the invention there is also provided a pharmaceutical formulation including any of the compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.

Pharmacological properties

The compounds of formula (I) are useful for the treatment of obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, schizophrenia, bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders like ADHD, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders such as dementia, neurological disorders(e.g. Multiple Sclerosis), Raynaud's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease. The compounds are also potentially useful for the treatment of immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock and diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems (e.g. diarrhea). The compounds are also potentially useful as agents in treatment of extended abuse, addiction and/or relapse indications, e.g. treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) dependence and/or treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) withdrawal symptoms. The compounds may also eliminate the increase in weight which normally accompanies the cessation of smoking.

In another aspect the present invention provides a compound of formula I as previously defined for use as a medicament.

disorders such as psychotic disorders, schizophrenia, bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders like ADHD, epilepsy, and related conditions, neurological disorders such as dementia, neurological disorders (e.g. Multiple Sclerosis), Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems (e.g. diarrhea), and extended abuse, addiction and/or relapse indications, e.g. treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) dependence and/or treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) withdrawal symptoms.

In a still further aspect the present invention provides a method of treating obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders such as schizophrenia and bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders like ADHD, epilepsy, and related conditions, neurological disorders such as dementia, neurological disorders (e.g. Multiple Sclerosis), Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems (e.g. diarrhea), and extended abuse, addiction and/or relapse indications, e.g. treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) dependence and/or treating drug (nicotine, ethanol, cocaine, opiates, etc) withdrawal symptoms comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I to a patient in need thereof.

The compounds of the present invention are particularly suitable for the treatment of obesity, e.g. by reduction of appetite and body weight, maintenance of weight reduction and prevention of rebound.

Combination Therapy

The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with the development and progress of obesity such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes and atherosclerosis. For example, a compound of the present invention may be used in combination with a compound that affects thermogenesis, lipolysis, fat absorption, satiety, or gut motility. The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that decreases

31/ 28

cholesterol. In patients with diabetes mellitus the compounds of the invention may also be combined with therapeutic agents used to treat complications related to micro-angiopathies.

The compounds of the invention may be used alongside other therapies for the treatment of obesity and its associated complications the metabolic syndrome and type 2 diabetes, these include biguanide drugs, insulin (synthetic insulin analogues) and oral antihyperglycemics (these are divided into prandial glucose regulators and alpha-glucosidase inhibitors).

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be administered in association with a PPAR modulating agent. PPAR modulating agents include but are not limited to a PPAR alpha and/or gamma agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable PPAR alpha and/or gamma agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art.

In addition the combination of the invention may be used in conjunction with a sulfonylurea. The present invention also includes a compound of the present invention in combination with a cholesterol-lowering agent. The cholesterol-lowering agents referred to in this application include but are not limited to inhibitors of HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase). Suitably the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin

In the present application, the term "cholesterol-lowering agent" also includes chemical modifications of the HMG-CoA reductase inhibitors, such as esters, prodrugs and metabolites, whether active or inactive.

The present invention also includes a compound of the present invention in combination with an inhibitor of the ileal bile acid transport system (IBAT inhibitor). The present invention also includes a compound of the present invention in combination with a bile acid binding resin.

The present invention also includes a compound of the present invention in combination with a bile acid sequestering agent, for example colestipol or cholestyramine or cholestagel. According to an additional further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally together with a

32 20

a cholesterol absorption antagonist;

a MTP (microsomal transfer protein) inhibitor;

a nicotinic acid derivative, including slow release and combination products;

a phytosterol compound;

5 probucol;

an anti-coagulant;

an omega-3 fatty acid;

another anti-obesity compound;

an antihypertensive compound for example an angiotensin converting enzyme (ACE)

10 inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an adrenergic blocker, an alpha adrenergic blocker, a beta adrenergic blocker, a mixed alpha/beta adrenergic blocker, an adrenergic stimulant, calcium channel blocker, an AT-1 blocker, a saluretic, a diuretic or a vasodilator;

a Melanin concentrating hormone (MCH) antagonist;

15 a PDK inhibitor; or

modulators of nuclear receptors for example LXR, FXR, RXR, and RORalpha;

an SSRI;

a serotonin antagonist;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof,

20 optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for for the treatment of obesity and its associated complications in a warm-blooded animal, such as
25 man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug
30 thereof.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of treating hyperlipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound
35 of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in simultaneous, sequential or

34 30

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- a) a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in a first unit dosage form;
- b) a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- a) a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form;
- b) a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the the treatment of obesity and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man.

31/3

solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

Furthermore, a compound of the invention may also be combined with therapeutic agents that are useful in the treatment of disorders or conditions associated with obesity (such as type II diabetes, metabolic syndrome, dyslipidemia, impaired glucose tolerance, hypertension, coronary heart disease, non-alcoholic steatorrheic hepatitis, osteoarthritis and some cancers) and psychiatric and neurological conditions.

Examples

Abbreviations

Ar-argon

HRMS-high resolution mass spectrometer

THF-tetrahydrofuran

Dess-Martin periodinane-1,1,1-tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one

DCM - dichloromethane

DMF - dimethylformamide

DMAP - 4-dimethylaminopyridine

EDC - 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide

TEA – triethylamine

TFA – trifluoroacetic acid

DMSO-dimethyl sulfoxide

DEA - Diethylamine

PCC - Pyridinium chlorochromate

DCM - Dichloromethane

3/32

DIEA - *N,N*-diisopropylethylamine

t triplet

s singlet

d doublet

5 q quartet

qvint quintet

m multiplet

br broad

bs broad singlet

10 dm doublet of multiplet

bt broad triplet

dd doublet of doublet

General Experimental Procedures

Mass spectra were recorded on either a Micromass ZQ single quadrupole or a Micromass
15 LCZ single quadrupole mass spectrometer both equipped with a pneumatically assisted
electrospray interface (LC-MS). ¹H NMR measurements were performed on either a Varian
Mercury 300 or a Varian Inova 500, operating at ¹H frequencies of 300 and 500 MHz
respectively. Chemical shifts are given in ppm with CDCl₃ as internal standard. CDCl₃ is
used as the solvent for NMR unless otherwise stated. Purification was performed on a
20 semipreparative HPLC with a mass triggered fraction collector, Shimadzu QP 8000 single
quadrupole mass spectrometer equipped with 19 x 100 mm C8 column. The mobile phase
used was, if nothing else is stated, acetonitrile and buffer (0.1 M NH₄Ac:acetonitrile 95:5).

For isolation of isomers, a Kromasil CN E9344 (250 x 20 mm i.d.) column was used.
25 Heptane:ethyl acetate:DEA 95:5:0.1 was used as mobile phase (1 ml/min). Fraction
collection was guided using a UV-detector (330 nm).

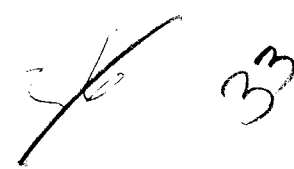
Examples of the Invention

30 **Example 1**

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-
carboxylate

a) 1,2-bis(4-chlorophenyl)-2-hydroxyethanone

To 4-chlorobenzaldehyde (140.6 g, 1 mol) in ethanol (130 ml) was added a solution of



solution and the solvent was evaporated in vacuo. The compound was isolated by crystallization from diethyl ether/heptane. 48 g, 34%.

^1H NMR (400 MHz) δ 7.82 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.47 (s, 1H).

5 MS m/z 279, 281 (M-H) $^+$.

b) 1,2-bis(4-chlorophenyl)ethane-1,2-dione

1,2-bis(4-chlorophenyl)-2-hydroxyethanone, (90 g, 0.320 mol) and nitric acid (170 ml) were heated at 100°C until the evolution of nitrogen oxides ceased after 4 hours. The reaction mixture was cooled, and water (250 ml) was carefully added. The crude product was filtered, washed several times with water and dried under reduced pressure to give a yellow solid (40.4 g, 45%).

^1H NMR (500 MHz) δ 7.94 (d, 4H), 7.53 (d, 4H).

15 **c) 5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2,3-dicarbonitrile**

1,2-bis(4-chlorophenyl)ethane-1,2-dione, (20 g, 71.65 mmol), diaminomaleonitrile (8.5 g, 78.82 mmol) and acetic acid (6 ml) in ethanol (140 ml) and water (93 ml) were heated at 75 °C overnight. The reaction mixture was cooled, and water was added. The precipitate was filtered and washed with ethanol and then ether. The crude product was dissolved in DCM and treated with activated charcoal, then filtered through celite. After evaporation, a solid was formed and recrystallized from DCM/ethanol to give a pale yellow solid (17.3 g, 69%).

^1H NMR (400 MHz) δ 7.49 (d, 4H), 7.38 (d, 4H).

d) 5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2,3-dicarboxylic acid

25 To 5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2,3-dicarbonitrile, (16.3 g, 46.28 mmol) and KOH (26 g, 463 mmol) in water (84 ml) was added hydrogen peroxide (35%, 19 ml) followed by a few drops of nonanol to reduce foaming. The reaction mixture was heated at reflux for 2h, cooled and washed once with diethyl ether and acidified to pH 4 with 2M HCl. The precipitate was collected through a filter, washed with water and dried under reduced pressure to give the crude product. The crude product was converted to dimethyl ester by refluxing with hydrogen chloride/methanol (100 ml) and purified by HPLC, giving 12.85 g of the methyl ester. The resulting methyl ester was treated with lithium hydroxide (2.95 g, 0.123 mmol) in acetonitrile (140 ml) and water (90 ml) at ambient temperature for 1.5 h. The acetonitrile was removed under reduced pressure and the aqueous solution was washed

35 once with diethyl ether. Acidification with hydrochloric acid (2M) and filtration gave the

e) 2,3-bis(4-chlorophenyl)furo[3,4-*b*]pyrazine-5,7-dione

5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2,3-dicarboxylic acid (6.7 g, 17.30 mmol) and acetyl chloride (20 ml) were heated at reflux overnight. The acetyl chloride was removed under reduced pressure to give the title compound (6.2 g, 97%) as a pale yellow solid.

^1H NMR (400 MHz) δ 7.51 (d, 4H), 7.41 (d, 4H).

f) 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid

To a solution of 2,3-bis(4-chlorophenyl)furo[3,4-*b*]pyrazine-5,7-dione, (877 mg, 2.36 mmol) in acetonitrile (15ml) were added *tert*-butanol (876 mg, 11.8 mmol) and DMAP (346 mg, 2.8 mmol). After 30 minutes the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in DCM. Washed with 2 M potassium hydrogen sulfate and water followed by drying (magnesium sulfate), filtration and evaporation of the solvent gave a residue which was purified by HPLC to give the title compound (431 mg, 41%).

^1H NMR (400 MHz) δ 7.35-7.17 (m, 8H), 1.57 (s, 9H)

MS m/z 445 ($\text{M}+\text{H}^+$), 443 ($\text{M}-\text{H}^-$).

g) *tert*-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate

3-(*Tert*-butoxycarbonyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid, (111 mg, 0.25 mmol) and carbonyldiimidazol (202 mg, 1.26 mmol) were stirred in THF for 3 h and then piperidin-1-amine (30 mg, 0.3 mmol) was added. After 20 h more piperidin-1-amine (56 mg, 0.55 mmol) was introduced. Stirring for 1 h was followed by purification by HPLC to give the target compound (50 mg, 38%). ^1H NMR (400 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.50-7.30 (m, 8H), 2.93-2.86 (m, 4H), 1.85-1.40 (m, 15H).

MS m/z 527, 529 ($\text{M}+\text{H}^+$), 525, 527 ($\text{M}-\text{H}^-$).

Example 2Butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate

To a suspension of 2,3-bis(4-chlorophenyl)furo[3,4-*b*]pyrazine-5,7-dione (0.226 g, 0.61 mmol) was dissolved in DCM (1 ml) was added butanol (47 mg, 0.64 mmol). After 2 h a solution of DMAP (10 mg, 0.082 mmol) in DCM (0.1 ml) was added. After an additional 2 h a suspension of HBTU (0.242 g, 0.64 mmol) in DMF (1 ml) was added and after a further 10 minutes piperidin-1-amine (73 mg, 0.73 mmol) and DIEA (76 mg, 0.58 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 60 h. The DCM was removed in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC to give the title compound 221 mg (69%).

¹H NMR (400 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.43 (t, 2H), 2.89-2.83 (m, 4H), 1.80-1.68 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 4H), 0.92 (t, 3H)

HRMS *m/z* calcd for [C₂₇H₂₈Cl₂N₄O₃]⁺ 527.1617, found 527.1622.

Example 3Cyclohexyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate

The title compound was prepared as described in Example 2 using cyclohexanol (64 mg, 0.64 mmol). 129 mg (38%) was obtained.

¹H NMR (400 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 7.44-7.25 (m, 8H), 5.19-5.11 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 4H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 6H), 1.66-1.51 (m, 3H), 1.51-1.33 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 1H).

HRMS *m/z* calcd for [C₂₉H₃₁Cl₂N₄O₃]⁺ 553.1773, found 553.1760.

Example 4Benzyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate

The title compound was prepared as described in Example 2 using benzyl alcohol (69 mg, 0.64 mmol). 142 mg (42%) was obtained.

¹H NMR (400 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.49-7.25 (m, 13H), 5.48 (s, 1H), 2.91-2.84 (m, 4H), 1.81-1.73 (m, 4H), 1.49-1.41 (m, 2H)

HRMS *m/z* calcd for [C₃₀H₂₇Cl₂N₄O₃]⁺ 561.1460, found 561.1450.

Example 5tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-([cis-2-hydroxycyclohexyl]amino)-

39 35

mmol) in methylene chloride (3 ml) followed by triethylamine (30 μ L, 0.22 mmol) and PyBOP (154 mg, 0.30 mmol). After 3 hr the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC and flash chromatography using 20% ethyl acetate in toluene as solvent to give 27 mg (34%) of the product.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.36-7.27 (m, 4H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 2.01 (broad s, 1H), 1.84-1.37 (m, 17H).

MS m/z calcd for [C₂₈ H₂₉ Cl₂ N₃ O₄]⁺H⁺ 542, found 542

Example 6

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-([trans-2-hydroxycyclohexyl]amino)-
carbonyl)pyrazine-2-carboxylate

Trans-2-aminocyclohexanol hydrochloride was added to a solution of 3-(tert-butoxycarbonyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid in methylene chloride (3 ml). Triethylamine (30 μ L, 0.22 mmol) and PyBOP (154 mg, 0.30 mmol) were added. After 24 hr the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by flash chromatography using 20% ethyl acetate in toluene as eluent to give 76 mg (95%) of the target compound.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.25 (br s, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.45-1.21 (m, 4H).

HRMS m/z calcd for [C₂₈ H₂₉ Cl₂ N₃ O₄]⁺H⁺ 542.1613, found 542.1624

Example 7

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-([2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]hydrazino]-
carbonyl)pyrazine-2-carboxylate

5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2,3-dicarboxylic acid (351 mg, 0.902 mmol) was refluxed in acetyl chloride (5 ml) for 2 hours. The excess acetyl chloride was removed in vacuo with the aid of toluene. The residue was dissolved in methylene chloride (5 ml) and a solution of tert-butanol (70 mg, 0.95 mmol) in methylene chloride (5 ml) was added. The mixture was cooled to -78 C and then triethylamine (0.5 ml, 3.6 mmol) and DMAP (22 mg, 0.18 mmol) was added. The mixture was allowed to stir at room temperature for 1 hr and then [4-

preparative HPLC (acetonitrile/ammonium acetate) to give 52 mg (9.6%) of the target compound.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (d, 1H), 7.46-7.36 (m, 6H), 7.35-7.27 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 1.58 (s, 9H).

HRMS m/z calcd for $[\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3]\text{H}^+$ 603.1177, found 603.1174

Example 8

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(morpholin-4-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate

(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphonium hexafluorophosphate (421 mg, 0.808 mmol) was added to a solution of 3-(tert-butoxycarbonyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (300 mg, 0.674 mmol) and triethylamine (0.19 ml, 1.35 mmol) in methylene chloride (5 ml). After 5 minutes morpholin-4-amine (76 mg, 0.74 mmol) was added and the mixture was stirred for 18 hrs. The reaction mixture was diluted with methylene chloride and washed successively with hydrochloric acid, water, bicarbonate solution, and water. After evaporation of the solvent, the residue was purified by preparative HPLC. The resulting material was applied as a solution in methylene chloride to the top of a flash column and then eluted with 20% ethyl acetate in toluene as the eluent to give the product, 178 mg, 50%.

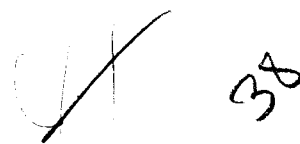
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.28 (d, 2H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.01-2.94 (m, 4H), 1.66 (s, 9H)

HRMS m/z calcd for $[\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4]\text{H}^+$ 529.1409, found 529.1431

Example 9

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({2-[4-(tert-butylhydrazino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate

(tert-butoxycarbonyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (316 mg, 0.710 mmol), triethylamine (0.3 ml, 2.13 mmol) and PyBOP (430 mg) were mixed in methylene chloride (5 ml) and after 5 minutes tert-butylhydrazine hydrochloride (96 mg, 0.78 mmol) was added. After 18 h at room temperature the mixture was diluted with more methylene chloride and washed with hydrochloric acid, water, bicarbonate solution and water. After evaporation of the solvent, the residue was purified by HPLC (acetonitrile/ammoniumacetate buffer) to give the title compound



HRMS m/z calcd for $[C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_3]H^+$ 515.1617, found 515.1665

Example 10

3-(tert-butoxymethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

5

Step A: 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(ethoxycarbonyl)pyrazine-2-carboxylic acid

2,3-bis(4-chlorophenyl)furo[3,4-*b*]pyrazine-5,7-dione (4.826 g, 13.00 mmol) was suspended in EtOH (160 mL). The suspended material gradually went into solution. After stirring overnight the solvents were evaporated. In order to remove any remaining EtOH the residue was suspended in toluene, whereupon the toluene was evaporated. This was repeated two more times and finally yielded pure 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(ethoxycarbonyl)pyrazine-2-carboxylic acid as a yellowish solid (5.425 g, 13.00 mmol, quant.).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50-7.34 (m, 8 H), 4.57 (q, 7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, 7.0 Hz, 3H).

Step B: Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(ethoxycarbonyl)pyrazine-2-carboxylic acid (0.562 g, 1.35 mmol) was dissolved in dry THF (13 mL) under Ar. Upon cooling to $-20^\circ C$ triethylamine (0.191 g, 1.89 mmol) was added. Finally, *iso*-butylchloroformiate (0.221 g, 1.62 mmol) was added dropwise during ca 5 min. After stirring at $-20^\circ C$ for 1 h, the temperature was adjusted to $0^\circ C$. After stirring at $0^\circ C$ for another hour the reaction mixture was recooled to $-20^\circ C$. At this point a small volume (1.7 mL, corresponding to ca 3 eq.) of a pre-prepared solution of sodiumborohydride (0.940 g, 24.8 mmol) in pre-chilled H_2O (10 mL) was added dropwise during ca 5 min to the reaction mixture. Gas evolution could be observed and at the same time the solution became orange-coloured. After stirring at $-20^\circ C$ for ca 1 h the reaction was quenched by the dropwise addition of HCl (aq., 2 M, 5 mL). The reaction mixture was allowed to stir for 1 h (during that time the temperature increased to $-10^\circ C$) before it was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (100 mL). H_2O (100 mL) was added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (3 x 30 mL). The collected organic phases were washed with brine (100 mL) before drying with $MgSO_4$. Upon evaporation of the solvents the obtained residue was dissolved in a minimum volume of dichloromethane heptane (1:1)

50-100 % and, secondly, EtOAc-dichloromethane 0-6 %. Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate was obtained as a yellowish viscous oil (0.434 g, 1.08 mmol, 80 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.44 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 4H), 5.17 (d, 5.7 Hz, 2H), 4.52 (q, 7.3 Hz, 2H), 4.25 (t, 5.7 Hz, 1H), 1.48 (t, 7.0 Hz, 3H).

Step C ethyl 3-(tert-butoxymethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylate

tert-butyl 2,2,2-trichloroethanimidoate (516 mg, 2.36 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (56 mg, 0.39 mmol) was added at room temperature to a solution of ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (866 mg, 2.15 mmol) in methylene chloride (0.2 ml) and cyclohexane (5 ml). Workup after 16 hrs by dilution with ethyl acetate and wash with bicarbonate solution. Drying (magnesium sulfate) and removal of the solvent in vacuo, purification by preparative HPLC gave 382 mg (39%) of the target compound.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.32-7.27 (m, 4H), 4.88 (s, 2H), 4.48 (q, 2H), 1.44 (t, 3H), 1.27 (s, 9H)

232 mg of the starting material, ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate was recovered.

Step D 3-(tert-butoxymethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid

A mixture of lithium hydroxide (77 mg, 3.33 mmol) in water (6 ml) and ethyl 3-(tert-butoxymethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylate (382 mg, 0.831 mmol) in acetonitrile (20 ml) was stirred at room temperature for 72 hrs. The solvent was removed in vacuo and the residue was treated with 20 ml 0.3 M KHSO₄ and methylene chloride. The organic phase was dried (magnesium sulfate) and removal of the solvent in vacuo gave 327 mg (91%) of the target compound.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 1.34 (s, 9H)

MS m/z calcd for [C₂₂ H₂₀ Cl₂ N₂ O₃]⁺H⁺ 431, found 431

Step E 3-(tert-butoxymethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

47 40

and the mixture was cooled to -20 degrees. Isobutyl chloridocarbonate (103 mg, 0.751 mmol) was added and after 5 minutes at -20 degrees 1-aminopiperidine hydrochloride (187 mg, 1.37 mmol) and 10 ml 10% aqueous potassium carbonate were introduced. The mixture was stirred for 5 minutes, and then the phases were separated. The organic phase was isolated and the solvent was removed in vacuo to give a residue which was purified by preparative HPLC to give 281 mg, 73%, of the target compound.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.38-7.30 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 2.97-2.91 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 4H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

HRMS m/z calcd for $[\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2]\text{H}^+$ 513.1824, found 513.1805

Example 11

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyclohexylidenemethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Step A: Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-formylpyrazine-2-carboxylate

Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (0.660 g, 1.64 mmol) was dissolved in dichloromethane (16 mL) and Dess-Martin periodinane (0.729 g, 1.72 mmol) was added in one portion. After stirring for 2 h at ambient temperature a TLC analysis indicated complete consumption of the starting material. Consequently, the reaction was quenched by the sequential addition of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (aq., 0.2 M, 4 mL) and NaHCO_3 (aq., sat., 4 mL). The resulting mixture was stirred vigorously for 30 min and then allowed to stand overnight. Next morning the mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (100 mL). $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (aq., 0.2 M, 15 mL) and NaHCO_3 (aq., sat., 15 mL) were added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (2 x 30 mL). The collected organic phases were washed with H_2O (25 mL) and brine (75 mL) before drying with MgSO_4 . Upon evaporation of the solvents the obtained residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc-heptane 0-30 %) to yield ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-formylpyrazine-2-carboxylate as a yellowish, viscous oil (0.519 g, 1.29 mmol, 79 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.33 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 4H), 4.57 (q, 7.3 Hz, 2H), 1.47 (t, 7.0 Hz, 3H).



Under an atmosphere of argon 2 M butyl lithium in pentane (0.3 ml, 0.6 mmol) was added at -78 degrees to a suspension of cyclohexyl(triphenyl)-phosphonium bromide (164 mg, 0.386 mmol) in THF (3 ml). The cooling bath was replaced by an ice bath and the mixture was stirred for 10 minutes at 0 degrees. A dark cherry red clear solution was formed.

5 Cooling again to -78 degrees and addition of ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-formylpyrazine-2-carboxylate (112 mg, 0.28 mmol) in THF (2 ml). The reaction was kept at -78 for 1 hr and then allowed to attain room temperature. The mixture was diluted with toluene and washed with water, dilute hydrochloric acid, bicarbonate solution, and water. Evaporation of the solvent and purification by preparative HPLC gave 56 mg (43%) of the

10 target compound.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (dd, 4H), 7.30 (d, 4H), 6.69 (s, 1H), 4.48 (q, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 4H), 1.44 (t, 3H).

MS m/z calcd for [C₂₆ H₂₄ Cl₂ N₂ O₂]⁺H⁺ 467, found 467

Step C 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyclohexylidenemethyl)pyrazine-2-carboxylic acid

15 Lithium hydroxide (300 mg, 12.5 mmol) dissolved in water (20 ml) was stirred with a solution of ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyclohexylidenemethyl)pyrazine-2-carboxylate (131 mg, 0.28 mmol) in THF (50 ml). After 3 hrs the two phase reaction mixture was acidified with potassium hydrogen sulfate and the solvent was removed in vacuo. The remaining aqueous mixture was extracted with ethyl acetate. Drying and evaporation of the

20 solvent, followed by preparative HPLC gave 59 mg of the target compound.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45-7.35 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 1.75-1.6 (m, 6H)

MS m/z calcd for [C₂₄ H₂₀ Cl₂ N₂ O₂]⁺H⁺ 439, found 439

Step D 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyclohexylidenemethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

25 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyclohexylidenemethyl)pyrazine-2-carboxylic acid (34 mg, 0.077 mmol) was dissolved in methylene chloride (1 ml) and oxalyl chloride (400 mg) and DMF (1 drop) was added. After 30 minutes the solvent was removed in vacuo and the last traces of oxalyl chloride were removed by evaporation with the aid of toluene. The residue

30 was dissolved in methylene chloride (1 ml) and added to the amine hydrochloride dissolved in 10% aqueous potassium carbonate (2 ml). After 10 minutes more methylene chloride was added and the aqueous phase was removed. Drying (magnesium sulfate), evaporation

of the solvent in vacuo and purification of the residue by preparative HPLC gave 29 mg

7.34-7.25 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 2.97-2.91 (m, 4H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 1.80-1.59 (m, 10H), 1.50-1.41 (m, 2H)

HRMS m/z calcd for $[C_{29}H_{30}Cl_2N_4O]H^+$ 521.1875, found 521.1871

5 **Example 12**

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyanomethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Step A Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(methylsulfonyl)oxy]methyl}pyrazine-2-carboxylate

10 Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (1184 mg, 2.94 mmol) was dissolved in DCM (15 ml) and TEA (0.614 ml, 4.41 mmol) was added at rt. The reaction mixture was cooled to 0 °C and the mesyl chloride (0.251 ml, 3.23 mmol) was added dropwise. After 40 min at 0 °C the organic phase was washed with ice-cold water, cold 10 % HCl, sat. $NaHCO_3$ and brine. It was dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was used without further purification (1371 mg, 97 %).

15 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (4H, m), 7.33 (4H, m), 5.80 (2H, s), 4.52 (2H, q), 3.14 (3H, s), 1.47 (3H, t).

MS m/z 481, 483, 485 ($M+H$) $^+$.

Step B ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyanomethyl)pyrazine-2-carboxylate

20 Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(methylsulfonyl)oxy]methyl}pyrazine-2-carboxylate (308 mg, 0.64 mmol), tetrabutylammonium bromide (644 mg, 2 mmol), and sodium cyanide (127 mg, 2.59 mmol) were stirred in methylene chloride (20 ml) and water (0.4 ml) for 3 hrs. The mixture was filtered through silica gel and the solvent was removed in vacuo. Purification by HPLC gave the target compound, 51 mg, 19.3%.

25 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55-7.46 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 4H), 4.52 (q, 2H), 4.48 (s, 2H), 1.47 (t, 3H)

MS m/z calcd for $[C_{21}H_{15}Cl_2N_3O_2]H^+$ 481, found 481

Step C 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyanomethyl)pyrazine-2-carboxylic acid

30 ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyanomethyl)pyrazine-2-carboxylate (51 mg, 0.12 mmol) and lithium hydroxide (26 mg, 1.1 mmol) were stirred in acetonitrile (10 ml) and water (3 ml) for 3 hrs. Dilution with water, filtration through celite, acidification using 0.3 M



MS m/z calcd for [C₁₉ H₁₁ Cl₂ N₃ O₂]-H⁺ 382, found 382

Step D 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyanomethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyanomethyl)pyrazine-2-carboxylic acid (35 mg, 0.091 mmol), piperidin-1-amine hydrochloride (19 mg, 0.14 mmol), and PyBOP (73 mg, 0.14 mmol) were stirred in pyridine (2 ml) over night. The mixture was purified by preparative HPLC to give 21 mg (49%) of the desired product.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 2.92-2.86 (m, 4H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.52-1.43 (m, 2H)

MS m/z calcd for [C₂₄ H₂₁ Cl₂ N₅ O]⁺ 466, found 466

Example 13

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1-methoxyethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Step A 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1-methoxyethyl)pyrazine-2-carboxylic acid

Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (1.44 g, 3.58 mmol) was dissolved in dichloromethane (18 mL). Iodomethane (5.086 g, 35.8 mmol) and tetrabutylammonium hydrogensulphate (0.122 g, 0.358 mmol) were added and then, NaOH (aq., 50 % w/w, 18 mL). The mixture quickly adopted a brightly red colour, which then gradually faded with time. Vigorous stirring overnight. The following morning the reaction mixture was cooled to 0 °C before HCl (aq., 4 M, 200 mL) was slowly added (dropwise). The resulting mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (100 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (4 x 100 mL). The collected organic phases were dried with MgSO₄. Upon evaporation of the solvents the obtained residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc-heptane, 0-40 %; upon reaching 40 % EtOAc formic acid was added to the eluent, 0.5 % v/v) to yield a mixture of 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxylic acid and 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1-methoxyethyl)pyrazine-2-carboxylic acid (1.130 g) as a brownish semi-solid

Step B Methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1-methoxyethyl)pyrazine-2-carboxylate

The mixture from step A (1.13 g, 2.90 mmol) was dissolved in dichloromethane (28 mL), whereupon MeOH (7 mL) was added. Trimethylsilyl diazomethane (1.8 mL, 2.0 M in



residue was put on top of a pre-packed column (silica gel, heptane) and the product was eluted by two rounds of column chromatography: 1) silica gel, EtOAc-heptane, 0-25 %, methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1-methoxyethyl)pyrazine-2-carboxylate elutes slightly faster than methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxylate; 2) silica gel, dichloromethane-heptane, 0-100 %. Methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1-methoxyethyl)pyrazine-2-carboxylate (9 mg, 0.02 mmol, 0.7 %) was obtained as a colourless viscous oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.38-7.30 (m, 4H), 5.00 (q, 1H, $J=6.5$ Hz), 4.04 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 1.66 (d, 3H, $J=6.5$ Hz).

Step C 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1-methoxyethyl)-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

The hydrochloride of piperidin-1 amine (0.683 g, 5.00 mmol) was suspended in dry toluene (5.0 mL) under Ar. Upon cooling to 0 °C trimethylaluminium (2.5 mL, 2 M in toluene, 5.0 mmol) was added dropwise. After the addition of Me_3Al was complete the ice bath was removed and the mixture was allowed to stir for 3 h at ambient temperature; consequently, a ca 0.67 M solution of aluminium amide was obtained. A part of this solution (0.75 mL, 0.50 mmol, corresponding to ca 25 eq.) was added to methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1-methoxyethyl)pyrazine-2-carboxylate (9 mg, 0.02 mmol), which had been placed in a dry flask under Ar. Heating at 50 °C overnight. Next morning the reaction mixture was cooled to 0 °C and toluene (1 mL) was added before HCl (aq., 2 M, 10 mL) was slowly added (dropwise). The obtained mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (30 mL) and water (30 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (3 x 10 mL). The collected organic phases were washed with water (10 mL) and brine (30 mL) before drying with MgSO_4 . Upon evaporation of the solvents the obtained residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc-heptane, 0-40 %) to yield 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1-methoxyethyl)-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide (6 mg, 0.01 mmol) as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (br s, 1H, *N-H*), 7.50 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 5.77 (q, 1H, $J=6.3$ Hz), 3.41 (s, 3H), 3.00-2.84 (m, 4H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.64 (d, 3H, $J=6.3$ Hz), 1.54-1.44 (m, 2H).

HRMS Calcd for $[\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$: 485.1511. Found: 485.1526.

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{[(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]carbonyl}-pyrazine-2-carboxylate

Triphenylphosphine (230 mg, 0.876 mmol) dissolved in 2 ml acetonitrile/pyridine 1:1 was added to a suspension of (tert-butoxycarbonyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (260 mg, 0.584 mmol), carbon tetrachloride (1 ml, 10.4 mmol), triethylamine (0.12 ml, 0.88 mmol) and DIEA (113 mg, 0.88 mmol) in 5 ml acetonitrile/pyridine 1:1 at room temperature. The mixture was stirred over the weekend to give a clear brown reaction mixture. It consisted to a large part of starting material. More triphenyl phosphine (250 mg, 0.95 mmol) was added and another portion of DIEA (227mg, 1.75 mmol) was added. The reaction mixture turned reddish. The mixture was stirred for 6 hrs at room temperature and then ice was added. After 30 minutes most of the solvent was removed at about 35 °C and the residue was partitioned between methylene chloride and 0.3 M KHSO₄. The organic extract was washed with sodium hydrogen carbonate solution and then dried (magnesium sulfate). Evaporation of the solvent gave a dark brown residue. Flash chromatography using toluene/EtOAc with increasing amounts of EtOAc and then preparative HPLC gave tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{[(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]carbonyl}-pyrazine-2-carboxylate 19 mg, 6.5%.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.77 ("d", 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 2.66 (br s, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.30 (d, 3H).

HRMS m/z calcd for [C₂₅ H₂₅ Cl₂ N₃ O₄]⁺H⁺, 502.1300, found 502.1297

Example 15

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{[(4,4-difluorocyclohexyl)amino]carbonyl}pyrazine-2-carboxylate

(tert-butoxycarbonyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (86 mg, 0.19 mmol), (4,4-difluorocyclohexyl)amine (37 mg, 0.29 mmol), and PyBOP (220 mg, 0.42 mmol) were mixed in pyridine (2 ml) and stirred for 3 hrs. Purification by preparative HPLC gave 68 mg (63%) of the target compound.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.31 (d, 2H), 4.19-4.08 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 4H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 11H).

HRMS m/z calcd for [C₂₈ H₂₇ Cl₂ F₂ N₃ O₃]⁺H⁺ 562.1476, found 562.1516

✓ 40

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(pentylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate

(tert-butoxycarbonyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (76 mg, 0.17 mmol), pentan-1-amine (87 mg, 1 mmol), and PyBOP (181 mg, 0.348 mmol) were stirred in pyridine (2 ml) for 20 hrs. Purification by preparative HPLC gave 71 mg (81%) of the target compound.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 7.66 and 7.58 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 3.54-3.28 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 11H), 1.58-1.17 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 5H)

HRMS m/z calcd for [C₂₇ H₂₉ Cl₂ N₃ O₃]⁺H⁺ 514.1664, found 514.1663

Example 17

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(1-ethylpropyl)amino]carbonyl}pyrazine-2-carboxylate

(tert-butoxycarbonyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (100 mg, 0.22 mmol), (1-ethylpropyl)amine (29 mg, 0.34 mmol), and PyBOP (240 mg, 0.46 mmol) were stirred in pyridine (2 ml) for 25 hrs. Purification by preparative HPLC gave 95 mg (82%) of the title compound.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 4.07-3.96 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 11H), 1.59-1.46 (m, 2H), 0.96 (t, 6H)

HRMS m/z calcd for [C₂₇ H₂₉ Cl₂ N₃ O₃]⁺H⁺ 514.1664, found 514.1701

Example 18

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)amino]carbonyl}-pyrazine-2-carboxylate

(tert-butoxycarbonyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (121 mg, 0.27 mmol), 4,4-difluoropiperidin-1-amine (55 mg, 0.41 mmol), and PyBOP (283 mg, 0.543 mmol) were stirred in pyridine (2 ml) over the weekend. The mixture was diluted with methylene chloride and washed with dilute hydrochloric acid and bicarbonate solution, dried (magnesium sulfate) and the solvent was removed in vacuo. Purification of the residue by preparative HPLC gave 93 mg (61%) of the target compound.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.31 (d, 2H), 3.12-2.97 (m, 4H), 2.28-2.15 (m, 4H), 1.62 (t, 2H)

Example 19

5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-yl-3-[(4-propyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide

Step A Ethyl 3-(azidomethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylate

5 Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]pyrazine-2-carboxylate (1360 mg, 2.86 mmol) was dissolved in DMF (10 ml) and NaN₃ (275.5 mg, 4.24 mmol) was added followed by one drop of water. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h 20 min whereafter it was poured into water and the water phase was extracted three times with toluene. Then the combined organic phase was washed three times with water, dried
10 (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was used without further purification (1163 mg, 96 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (4H, m), 7.33 (4H, m), 4.91 (2H, s), 4.51 (2H, q), 1.46 (3H, t).

15 MS *m/z* 428, 430, 432 (M+H)⁺.

Step B 3-(azidomethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid

20 Ethyl 3-(azidomethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylate (1152 mg, 2.69 mmol) was dissolved in THF (10 ml) and LiOH (261.6 mg, 10.92 mmol) dissolved in water (5 ml) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h 15 min. The solvent was evaporated and more water was added. The water phase was acidified with 10 % HCl and extracted three times with DCM. The combined organic phase was then washed three times
25 with water before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was used without further purification (1.0 g, 95 %).

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 7.48 (8H, m), 4.91 (2H, s).

30 MS *m/z* 400, 402, 404 (M+H)⁺.

H
A

followed by one drop of DMF which resulted in gas formation. The mixture was stirred at rt for 40 min whereafter the solvents were removed under reduced pressure. The residue was used without further purification (1.0 g, 95 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (4H, m), 7.37 (4H, m), 4.86 (2H, s).

5 MS m/z 414, 416, 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Step D 3-(azidomethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

A mixture of 1-aminopiperidine (687.1 mg, 5.03 mmol), TEA (1.36 ml, 9.75 mmol) and DCM (10 ml) was added to 3-(azidomethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carbonyl chloride (1.0 g, 2.44 mmol) dissolved in DCM (10 ml). The reaction mixture was stirred at
10 rt for 2.5 days whereafter the organic phase was extracted twice with water before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , DCM:ethyl acetate, 0 % to 7 % ethyl acetate) to yield the title compound (1005 mg, 85 %) as a pale yellow powder.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (1H, s), 7.41 (8H, m), 5.12 (2H, s), 2.90 (4H, s), 1.78
15 (4H, m), 1.47 (2H, s).

MS m/z 482, 484, 486 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Step E 5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-yl-3-[(4-propyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide

Pentyne (0.021 ml, 0.210 mmol) was added to 3-(azidomethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide, (50.6 mg, 0.105 mmol) dissolved in a 1:1 mixture of
20 water and *tert*-butyl alcohol (1.4 ml). Sodium ascorbate was dissolved in a minimum amount of water and added to the reaction mixture. The copper sulphate also dissolved in a minimum amount of water was added to the reaction mixture which made it change colour from white to red. The reaction mixture was stirred at rt for 5 h whereafter one more eq of
25 pentyn, 0.2 eq of sodium ascorbate, 0.1 eq of copper sulphate and THF (2 ml) were added. The temperature was increased to 40 $^\circ\text{C}$. After three days the reaction mixture was diluted with DCM and washed three times with water before the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , DCM:ethyl acetate, 10 % to 100 % ethyl acetate) to yield the title compound (23.3 mg, 40 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.35 (4H, m), 7.25 (4H, m), 6.28
30 (2H, s), 2.88 (4H, s), 2.72 (2H, t), 1.78 (4H, m), 1.71 (2H, q), 1.47 (2H, s), 0.96 (3H, t).

MS m/z 550 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 20

5-2
49

Example 21

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-([5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]methyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

1-butyn-3-ol (0.72 ml, 9.23 mmol) was added to a suspension of 3-(azidomethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide, (890 mg, 1.85 mmol) in toluene (8 ml). The reaction mixture was stirred at 65 °C for four days, added 5 more equivalent of 1-butyn-3-ol after 18 h. The solvent was removed under reduced pressure and the regio isomers were separated by preparatory HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq, 0.1 M):acetonitrile) to yield Ex. 20 (460 mg, 45 %) and Ex. 21 (405 mg, 39 %) as pale yellow powders.

Ex. 20: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.38 (4H, m), 7.27 (4H, m), 6.33 (2H, s), 5.12 (1H, q), 2.91 (4H, s), 1.81 (4H, m), 1.62 (3H, d), 1.50 (2H, s).

MS *m/z* 552, 554, 556 (M+H)⁺.

Ex. 21: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.27 (8H, m), 6.43 (2H, AB-pattern), 5.07 (1H, q), 2.91 (4H, s), 1.80 (4H, m), 1.61 (3H, d), 1.49 (2H, s).

MS *m/z* 552, 554, 556 (M+H)⁺.

Example 22

tert-butyl {[1-([5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazin-2-yl]methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}carbamate

Example 23

tert-butyl {[1-([5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazin-2-yl]methyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methyl}carbamate

3-(azidomethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide, (92.3 mg, 0.191 mmol) was dissolved in toluene (1 ml) and *tert*-butyl prop-2-yn-1-ylcarbamate (148.5 mg, 0.957 mmol) was added. The reaction mixture was heated to 65 °C under N₂. After 16 h another 3 equivalents of *tert*-butyl prop-2-yn-1-ylcarbamate were added. After 24 h the temperature was decreased to rt for 2.5 days then the temperature was increased to 65 °C again and 3 more equivalents of *tert*-butyl prop-2-yn-1-ylcarbamate were added. After another 24 h the solvent was removed under reduced pressure. The isomers were separated by preparative HPLC (kromasil Cyano, heptan/ethyl acetate/FA/TEA

Ex. 22: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.37 (4H, m), 7.26 (4H, m), 6.32 (2H, s), 5.10 (1H, s), 4.44 (2H, d), 2.90 (4H, t), 1.80 (4H, m), 1.49 (2H, m), 1.44 (9H, s).

MS m/z 637, 639, 641 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Ex.23: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.26 (8H, m), 6.35 (2H, s), 4.98 (1H, s), 4.42 (2H, d), 2.90 (4H, s), 1.79 (4H, m), 1.48 (2H, m), 1.32 (9H, s).

MS m/z 637, 639, 641 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 24

3-{[4-(aminomethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]methyl}-5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride

10 A mixture of thionyl chloride (0.05 ml, 0.674 mmol) and methanol (0.2 ml) prepared at subzero temperature was added to *tert*-butyl {[1-({5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazin-2-yl}methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}carbamate (8.6 mg, 0.014 mmol) dissolved in methanol (0.05 ml) at subzero temperature. The ice bath was removed after the addition. After 2 h 20 min the solvent was removed under reduced pressure to yield the title compound (5.8 mg, 74 %) as a pale yellow powder.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (1H, s), 7.35 (8H, m), 6.36 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.46 (4H, s), 1.96 (4H, s), 1.66 (2H, s).

MS m/z 537, 539, 541 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 25:

3-{[5-(aminomethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]methyl}-5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride

20 *Tert*-butyl {[1-({5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazin-2-yl}methyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methyl}carbamate (2.6 mg, 0.004 mmol) was treated with thionyl chloride (0.05 ml, 0.689 mmol) in methanol (0.2 ml) as described in Ex 24, to give the title compound (1.9 mg, 80 %) as a pale yellow powder.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (1H, s), 7.40 (9H, m), 6.47 (2H, s), 4.47 (2H, s), 3.49 (4H, s), 1.98 (4H, s), 1.67 (2H, s).

30 MS m/z 537, 539, 541 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 26

Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (0.157 g, 0.389 mmol) was dissolved in dry THF (3.9 mL) under Ar. Phenol (0.055 g, 0.584 mmol) and triphenylphosphine 0.123 g, 0.467 mmol) were added. Upon cooling to 0°C diethyl azodicarboxylate (0.075 g, 0.43 mmol) was added dropwise. After stirring at 0°C for 2 h
5 TLC analysis indicated full conversion of the starting material and the flask was put in a freezer overnight awaiting purification. Next morning the reaction mixture was transferred to a bigger flask with the aid of dichloromethane. Silica gel (1 g) was added and the solvents were evaporated. The obtained solid residue was put on top of a pre-packed column (silica gel, heptane) and the products were eluted with an EtOAc-dichloromethane
10 gradient (0-70 %). A second round of column chromatography gave ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(phenoxymethyl)pyrazine-2-carboxylate as viscous colourless oil (0.129 g, 0.27 mmol, 69 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.40 (m, 4H), 7.35-7.29 (m, 6H), 7.02-6.98 (m, 3H), 5.58 (s, 2H), 4.44 (q, 7.0 Hz, 2H), 1.35 (t, 7.0 Hz, 3H).

15 HRMS Calcd for [C₂₆H₂₀Cl₂N₂O₃+H]⁺: 479.0929. Found: 479.0938.

Step B 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(phenoxymethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Piperidine-1-amine hydrochloride (0.221 g, 1.62 mmol) was dissolved in dichloromethane
20 (1.5 mL) under Ar and trimethylaluminium (1.65 mL, 2.0 M in toluene, 3.3 mmol) was carefully added during ca 5 min. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h and, as a result, a ca 0.51 M solution of an amide reagent was obtained. 0.7 mL (0.36 mmol, ca 2 eq.) of this stock solution was added to ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(phenoxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (0.085 g, 0.18 mmol) which had been placed in a
25 dry round flask under Ar. A red solution was obtained, which was stirred at 50°C overnight. Next morning the reaction mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (30 mL). HCl (aq, 2 M, 30 mL) was added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (3 x 10 mL). The collected organic phases were washed consecutively with H₂O (15 mL) and brine
30 (30 mL) before drying with MgSO₄. Upon evaporation of the solvents the residue was purified by column chromatography (silica gel; EtOAc/heptane, 0-40 %) to yield 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(phenoxymethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide as a crispy, yellowish solid (0.079 g, 0.15 mmol, 84 %).

HRMS Calcd for $[C_{29}H_{26}Cl_2N_4O_2+H]^+$: 533.1511. Found: 533.1480.

Example 27

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Step A Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(morpholin-4-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate

Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-formylpyrazine-2-carboxylate (0.115 g, 0.287 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (1.0 mL). Morpholine (0.027 g, 0.32 mmol) was added (yielding an orange-coloured solution) and finally sodium triacetoxyborohydride (0.091 g, 0.43 mmol). The reaction was allowed to stir overnight. Next morning TLC analysis indicated full conversion of the starting material. The reaction mixture was transferred to a separation funnel with the aid of EtOAc (30 mL). $NaHCO_3$ (aq., sat., 30 mL) was added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with EtOAc (3 x 10 mL). The collected organic phases were washed with H_2O (15 mL) and brine (30 mL) before drying with $MgSO_4$. Upon evaporation of the solvents the residue was purified by column chromatography (silica gel; EtOAc-dichloromethane 0-20 %) to yield ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(morpholin-4-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate as a viscous colourless oil (0.125 g, 0.264 mmol, 92 %).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.41 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 4H), 4.49 (q, 7.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.69-3.66 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.47 (t, 7.3 Hz, 3H).

HRMS Calcd for $[C_{24}H_{23}Cl_2N_3O_3+H]^+$: 472.1195. Found: 472.1182.

Step B 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Piperidine-1-amine hydrochloride (0.221 g, 1.62 mmol) was dissolved in dichloromethane (1.5 mL) under Ar and trimethylaluminium (1.65 mL, 2.0 M in toluene, 3.3 mmol) was slowly added during ca 5 min. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h and, as a result, a ca 0.51 M solution of an amide reagent was obtained. 0.8 mL (0.36 mmol, ca 2 eq.) of this stock solution was added to ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(morpholin-4-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate (0.094 g, 0.20 mmol) which had been placed in a dry round flask under Ar. A red solution was obtained, which was stirred at 50°C overnight. Next morning the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give a red solid. The solid was purified by column chromatography (silica gel; EtOAc-dichloromethane 0-20 %) to yield 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide as a red solid (0.05 g, 0.05 mmol, 25 %).

53

aqueous phase was extracted further with dichloromethane (4 x 10 mL). The collected organic phases were washed with brine (30 mL) before drying with MgSO₄. Upon evapoartion of the solvents the residue was purified by column chromatography (silica gel; EtOAc-dichloromethane 0-100 %) to yield 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide as a viscous yellowish oil (0.077 g, 0.15 mmol, 73 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (br s, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.36-7.27 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 3.73-3.69 (m, 4H), 2.92-2.88 (m, 4H), 2.71-2.68 (m, 4H), 1.81-1.74 (m, 4H), 1.49-1.46 (m, 2H).

HRMS Calcd for [C₂₇H₂₉Cl₂N₅O₂+H]⁺: 526.1777. Found: 526.1781.

Example 28

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(piperidin-1-ylmethyl)-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Step A Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(piperidin-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate

Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-formylpyrazine-2-carboxylate (0.069 g, 0.17 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (0.6 mL). Piperidine (0.016 g, 0.19 mmol) was added (yielding an orange-coloured solution) and finally sodium triacetoxymethylborohydride (0.055 g, 0.26 mmol). The reaction was allowed to stir overnight. Next morning the reaction mixture was transferred to a separation funnel with the aid of EtOAc (30 mL). NaHCO₃ (aq., sat., 30 mL) was added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with EtOAc (2 x 10 mL). The collected organic phases were washed with H₂O (10 mL) and brine (25 mL) before drying with MgSO₄. Upon evaporation of the solvents the residue was purified by column chromatography (silica gel; EtOAc-dichloromethane 0-50 %) to yield ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(piperidin-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate as a yellowish solid (0.051 g, 0.11 mmol, 63 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.39 (m, 4H), 7.32-7.25 (m, 4H), 4.46 (q, 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.55-2.35 (m, 4H), 1.57-1.48 (m, 4H), 1.48-1.35 (m, 5H).

HRMS Calcd for [C₂₅H₂₅Cl₂N₃O₂+H]⁺: 470.1402. Found: 470.1368.

Step B 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(piperidin-1-ylmethyl)-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Piperidine-1-amine hydrochloride (0.221 g, 1.62 mmol) was dissolved in dichloromethane

28 51

and, as a result, a ca 0.51 M solution of an amide reagent was obtained. 0.39 mL (0.20 mmol, ca 3 eq.) of this stock solution was added to ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(piperidin-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate (0.032g, 0.068 mmol) which had been placed in a dry round flask under Ar. A red solution was obtained, which was stirred at 50°C overnight. Next morning the reaction mixture was cooled to 0°C. Dichloromethane (ca 3 mL) was added followed by HCl (aq., 2 M, ca 1 mL). The mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (30 mL) and H₂O (30 mL) was added. The pH of the aqueous phase was adjusted to ca 8 with NaOH (aq, 2 M). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (4 x 10 mL). The collected organic phases were washed with brine (30 mL) before drying with MgSO₄. Upon evaporation of the solvents the residue was purified by column chromatography (silica gel; EtOH-toluene 0-6 %) to yield 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(piperidin-1-ylmethyl)-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide as a yellow, viscous oil (0.029 g). Further purification by preparative HPLC (CH₃CN-H₂O (NH₄OAc buffer), 75-100 % over 60 min) yielded the desired compound (0.017 g, 0.032 mmol, 48 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.43 (br s, 1H), 7.47-7.37 (m, 4H), 7.33-7.26 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 2.93-2.90 (m, 4H), 2.66-2.46 (m, 4H), 1.90-1.68 (m, 4H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.54-1.40 (m, 4H).

HRMS Calcd for [C₂₈H₃₁Cl₂N₅O+H]⁺: 524.1984. Found: 524.2031.

Example 29

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohex-2-en-1-yloxy)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Step A 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohex-2-en-1-yloxy)methyl]pyrazine-2-carboxylic acid

Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (0.139 g, 0.345 mmol) was dissolved in dichloromethane (1.7 mL). 3-bromocyclohexene (0.139 g, 0.862 mmol) and tetrabutylammonium hydrogensulphate (0.012 g, 0.034 mmol) were added. Finally, NaOH (aq., 50 % w/w, 1.7 mL) was added immediately producing an intensely red solution. After vigorous stirring for 4 h another portion of 3-bromocyclohexene (0.139 g, 0.862 mmol) was added and the reaction was stirred overnight. Next morning the reaction mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (30 mL). HCl (aq., 2 M, 30 mL) was added. The organic phase was separated and the aqueous phase

24/85

the obtained residue was purified by column chromatography (silica gel).). The products were eluted with two successive gradients: firstly, EtOAc-heptane 0-50 % and, secondly, EtOAc-heptane 50-60 % with HCOOH (1 % v/v) added to the eluent. 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohex-2-en-1-yloxy)methyl]pyrazine-2-carboxylic acid was obtained
 5 as a brownish, amorphous solid (0.084 g, 0.18 mmol, 53 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.31 (m, 8H), 5.90 (br s, 2H), 5.29 (d, 12.5 Hz, 1H), 5.22 (d, 12.5 Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 2.16-1.46 (m, 6H).

Step B Methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohex-2-en-1-yloxy)methyl]pyrazine-2-carboxylate

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohex-2-en-1-yloxy)methyl]pyrazine-2-carboxylic acid (0.073 g, 0.16 mmol) was dissolved in dichloromethane (1.6 mL). MeOH (0.4 mL) was added. (trimethylsilyl)diazomethane (105 μL, 0.21 mmol, 2 M in hexanes) was added dropwise at such a rate as to keep the gas evolution under control. After stirring overnight
 15 the reaction mixture was transferred to a bigger flask with the aid of dichloromethane. Silica gel (1 g) was added and the solvents were evaporated. The obtained residue was put on top of a pre-packed column (silica gel; heptane) and the products were eluted with an EtOAc-heptane gradient (0-10 %). Methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohex-2-en-1-yloxy)methyl]pyrazine-2-carboxylate was obtained as a viscous, colourless oil (0.057 g,
 20 0.12 mmol, 76 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.39 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 4H), 5.95-5.75 (m, 2H), 5.06 (d, 12.1 Hz, 1H), 5.00 (d, 12.1 Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.20-1.40 (m, 6H).

HRMS Calcd for [C₂₅H₂₂Cl₂N₂O₃+H]⁺: 469.1086. Found: 469.1083.

Step C 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohex-2-en-1-yloxy)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Piperidine-1-amine hydrochloride (0.272 g, 2.00 mmol) was dissolved in dichloromethane (2.0 mL) under Ar and trimethylaluminium (2.0 mL, 2.0 M in toluene, 4.0 mmol) was
 30 carefully added during ca 5 min. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h and, as a result, a ca 0.50 M solution of an amide reagent was obtained. 0.56 mL (0.28 mmol, ca 3 eq.) of this stock solution was added to methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohex-2-en-1-yloxy)methyl]pyrazine-2-carboxylate (0.044 g, 0.093 mmol, 53 %).

mL) was added followed by HCl (aq., 2 M, ca 1 mL). The mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (30 mL) and H₂O (30 mL) was added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (4 x 10 mL). The collected organic phases were washed with brine (30 mL) before drying with MgSO₄. Upon evaporation of the solvents the obtained residue was purified by column chromatography (silica gel; EtOAc-heptane 0-70 %) to yield 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohex-2-en-1-yloxy)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide as a yellowish solid (0.036 g, 0.067 mmol, 71 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (br s, -NH, 1H), 7.51-7.31 (m, 8H), 5.88 (br s, 2H), 5.24 (d, 12.5 Hz, 1H), 5.19 (d, 12.5 Hz, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.20-1.40 (m, 12H).

HRMS Calcd for [C₂₉H₃₀Cl₂N₄O₂+H]⁺: 537.1824. Found: 537.1823.

Example 30

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohexyloxy)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Step A Ethyl 3-(bromomethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylate

Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (0.100 g, 0.248 mmol) was dissolved in dichloromethane (2.5 mL) and triphenylphosphine (0.072 g, 0.27 mmol) was added. Upon cooling to 0°C carbon tetrabromide (0.123 g, 0.372 g) was added in one portion. The solution gradually turned yellow. After stirring at 0°C for 1 h the ice bath was removed and the solution was allowed to reach ambient temperature. Stirring overnight. Next morning the consumption of starting material was complete based on TLC. The reaction mixture was transferred to a bigger flask with the aid of dichloromethane. Silica gel (1 g) was added and the solvents were evaporated. The obtained residue was put on top of a pre-packed column (silica gel; heptane) and the products were eluted with a dichloromethane-heptane gradient (0-70 %). Ethyl 3-(bromomethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylate was obtained as a colourless oil (0.061 g, 0.13 mmol, 53 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.42 (m, 4H), 7.38-7.28 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.54 (q, 7.2 Hz, 2H), 1.48 (t, 7.1 Hz, 3H).

HRMS Calcd for [C₂₀H₁₅Cl₂N₂O₂+H]⁺: 464.9772. Found: 464.9785.

Ethyl 3-(bromomethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylate (0.045 g, 0.097 mmol) was dissolved in dichloromethane (1.5 mL). Tetrabutylammonium hydrogensulphate (0.003 g, 0.01 mmol) and cyclohexanol (0.048 g, 0.48 mmol) were added. Finally, NaOH (aq., 50 % w/w, 0.5 mL) was added and the solution took on an
5 orangy colour. The mixture was stirred vigorously overnight. Next morning the reaction mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (30 mL). HCl (aq., 2 M, 30 ml) was added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (3 x 10 mL). The collected organic phases were washed with brine (30 mL) before drying with MgSO₄. The solvents were evaporated and
10 the obtained crude residue, containing 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohexyloxy)methyl]pyrazine-2-carboxylic acid, was used as such in the next step.

Step C Methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohexyloxy)methyl]pyrazine-2-carboxylate

Crude 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohexyloxy)methyl]pyrazine-2-carboxylic acid (see
15 above) was dissolved in dichloromethane (2.0 mL). MeOH (0.5 mL) was added. Finally, (trimethylsilyl)diazomethane (100 μ L, 0.2 mmol, 2 M in hexanes) was added dropwise at such a rate as to keep the gas evolution under control. After stirring overnight the reaction mixture was transferred to a bigger flask with the aid of dichloromethane. Silica gel (0.5 g) was added and the solvents were evaporated. The obtained residue was put on top of a pre-
20 packed column (silica gel; heptane) and the products were eluted with an EtOAc-heptane gradient (0-25 %). Methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohexyloxy)methyl]pyrazine-2-carboxylate was obtained as a colourless semi-solid (0.006 g, 0.013 mmol, 13 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.38 (m, 4H), 7.34-7.27 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.42-1.14 (m, 6H).

Step D 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohexyloxy)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Piperidine-1-amine hydrochloride (0.342 g, 2.50 mmol) was dissolved in dichloromethane (2.5 mL) under Ar and trimethylaluminium (2.5 mL, 2.0 M in toluene, 5.0 mmol) was
30 carefully added during ca 5 min. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h and, as a result, a ca 0.50 M solution of an amide reagent was obtained. 0.50 mL (0.25 mmol, ca 24 eq.) of this stock solution was added to methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohexyloxy)methyl]pyrazine-2-carboxylate (0.005 g, 0.011 mmol) which had been

50

(ca 3 mL) was added followed by HCl (aq., 2 M, ca 1 mL). The mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (30 mL) and H₂O (30 mL) was added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (3 x 10 mL). The collected organic phases were washed with H₂O (10 mL) and brine (30 mL) before drying with MgSO₄. Upon evaporation of the solvents the obtained residue was purified by column chromatography (silica gel; EtOAc-heptane 0-50 %) to yield 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(cyclohexyloxy)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide as a viscous, yellowish oil (0.004 g, 0.0074 mmol, 70 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (br s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.42-7.27 (m, 6H), 5.23 (s, 2H), 3.63-3.52 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 4H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.50-1.14 (m, 10H).

HRMS Calcd for [C₂₉H₃₂Cl₂N₄O₂+H]⁺: 539.1981. Found: 539.1987.

Example 31

5,6-Bis(4-chlorophenyl)-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-piperidin-1-ylpyrazine-2,3-dicarboxamide;

PyBOP (228 mg, 0.439 mmol), dissolved in DCM (1 ml), was added to a mixture of 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[piperidin-1-ylamino]carbonylpyrazine-2-carboxylic acid (120 mg, 0.255 mmol) and 2-aminoethanol (25 µl, 0.415 mmol) in DCM (4 ml) and TEA (0.5 ml), at 0°C. The reaction was continued at 0°C for 15 minutes and thereafter at room temperature 4 hours. A precipitate had been formed. The solvent was evaporated and the mixture dissolved in ethyl acetate, extracted with water and dried over MgSO₄. The product was purified by flash chromatography (SiO₂, toluene:ethyl acetate 1:9) and thereafter preparatory HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq, 0.1M):acetonitrile, product came at about 80% acetonitrile) to give the title compound as a white powder (55 mg, 42%).

¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ 8.74 and 8.20 (s, 1H), 8.42-8.33 and 8.25-8.18 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 4H), 7.41-7.31 (m, 4H), 4.30-3.90 (br, 1H), 3.70-3.52 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 2.95-2.40 (m, 4H), 1.70-1.62 and 1.38-1.10 (m, 4H), 1.46-1.38 and 1.38-1.10 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.25, 165.84, 163.78, 162.61, 152.18, 151.22, 150.73, 148.96, 148.10, 143.88, 142.19, 138.32, 136.32, 136.21, 136.00, 135.61, 135.23, 135.10, 131.23, 129.09, 129.01, 61.86, 61.38, 56.90, 42.79, 42.46, 25.39, 25.18, 23.25, 23.04.

HRMS Calcd for [C₂₉H₃₂N₄O₄Cl₂+H]⁺: 514.141. Found: 514.141.

Example 32

5,6-bis(4-chlorophenyl)- *N*-(3-hydroxybutyl)-*N'*-piperidin-1-ylpyrazine-2,3 - dicarboxamide;

PyBOP (245 mg, 0.470 mmol), dissolved in DCM (1 ml), was added to a mixture of 5,6 bis(4-chlorophenyl)-3-[piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylic acid (136 mg, 0.289 mmol) and 4-amino-2-butanol (40 mg, 0.449 mmol) in DCM (4 ml) and TEA (1 ml), at 0°C. The reaction was continued at 0°C for 15 minutes and thereafter at room temperature 5 hours. The mixture was extracted with water and dried over MgSO₄. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, ethyl acetate) to give the title compound as a slightly yellow powder (104 mg, 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 and 7.81 (t, 1H), 7.86 and 7.60 (s, 1H), 7.45-7.25 (m, 8H), 3.96-3.88 and 3.88-3.73 (m, 1H), 3.88-3.73 and 3.46-3.30 (m, 2H), 3.40-3.20 and 2.80-2.50 (br, 1H), 2.96-2.88 and 2.88-2.40 (m, 4H), 1.80-1.53 (m, 2H), 1.80-1.65 and 1.35-1.20 (m, 4H), 1.45-1.35 and 1.20-1.10 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.20, 165.13, 163.63, 152.32, 151.02, 150.80, 148.93, 148.31, 143.41, 142.95, 137.99, 136.28, 136.30, 136.19, 136.02, 135.74, 135.66, 135.32, 135.30, 131.27, 131.22, 129.13, 129.02, 65.74, 65.38, 56.92, 38.81, 38.47, 37.27, 36.78, 25.43, 23.60, 23.52, 23.36, 23.05.

HRMS Calcd for [C₂₇H₂₉N₅O₃Cl₂+H]⁺: 542.173. Found: 542.176.

Example 33

5,6-Bis(4-chlorophenyl)- *N*-(3-hydroxypropyl)-*N'*-piperidin-1-ylpyrazine-2,3 - dicarboxamide

PyBOP (193 mg, 0.371 mmol), dissolved in DCM (1 ml), was added to a mixture of 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylic acid (91 mg, 0.194 mmol), 1-amino-2-propanol (111 mg, 1.47 mmol) and TEA (1 ml), in DCM (3 ml) at 0°C. The reaction was continued at 0°C for 15 minutes and thereafter at room temperature 5 hours. The mixture was extracted with water and dried over MgSO₄. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, toluene:ethyl acetate, product came at about 80% ethyl acetate) to give the title compound as a slightly yellow powder (69 mg, 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20-8.12 and 7.60-7.52 (m, 1H), 7.73-7.68 and 7.26-7.21 (m, 1H), 7.44-7.24 (m 8H), 4.16-4.06 and 4.06-3.96 (m, 1H), 3.65-3.51 and 3.40-3.29 (m, 2H), 3.96-3.88 and 3.88-3.50 (m, 4H), 1.77-1.67 and 1.35-1.20 (m, 4H), 1.48-1.38 and

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.12, 165.84, 163.71, 162.52, 152.25, 151.35, 150.68, 148.94, 148.24, 144.20, 142.12, 138.29, 136.36, 136.19, 136.01, 135.73, 135.63, 135.25, 135.15, 131.25, 131.20, 129.12, 129.01, 67.40, 66.81, 56.94, 47.58, 47.15, 25.38, 25.15, 23.29, 23.06, 21.04, 20.78.

5 HRMS Calcd for $[\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{Cl}_2+\text{H}]^+$: 528.157. Found: 528.156.

Example 34

Tert-butyl 5,6-bis(4-methylphenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate

Step A 5,6- Bis(4-methylphenyl)pyrazine-2,3-dicarbonitrile

10 1,2-Bis(4-methylphenyl)ethane-1,2-dione (3.0 g, 12.59 mmol) and (2Z)-2,3-diaminobut-2-enedinitrile (1.5 g, 13.88 mmol) were refluxed 29 h in ethanol/water (3:1, 40 ml) and acetic acid (1 ml). The mixture was cooled to room temperature and 30 ml water was added. The product was collected by filtration and washed with water, ethanol and diethylether. Finally the product was purified by recrystallisation from DCM/heptane (3.0 g, 76%)

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, 4H), 7.16 (d, 4H), 2.39 (s, 6H).

MS m/z 309 (M-H) $^-$.

Step B 5,6-Bis(4-methylphenyl)pyrazine-2,3-dicarboxylic acid

5,6- Bis(4-methylphenyl)pyrazine-2,3-dicarbonitrile (1.5g, 4.83 mmol), potassium hydroxide (2.79 g, 49.78 mmol) and hydrogen peroxide (13 ml, 30%, aq) were suspended in water (100 ml) and heated to 35 °C where the temperature was maintained 1h to allow foam formation to decrease. The temperature was thereafter slowly increased to 65 °C and the reaction thereafter continued at that temperature 40 h. The mixture was cooled to room temperature and the pH decreased to 3 by the addition of HCl (aq). The product was collected by filtration and washed with water (450 ml) to give the title compound as a yellowish powder (1.4 g, 83%).

25

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (d, 4H), 7.11 (d, 4H), 2.32 (s, 6H).

MS m/z 349 (M+H) $^+$.

Step C 2,3-bis(4-methylphenyl)furo[3,4-*b*]pyrazine-5,7-dione

30 5,6-Bis(4-methylphenyl)pyrazine-2,3-dicarboxylic acid (590mg, 1.69mmol) was refluxed 15 h in acetylchloride (15 ml, 210.2 mmol). The solution was cooled to room temperature and the product dried by coevaporation with toluene at reduced pressure three times to give the title compound (550 mg, 99%)

Step D 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-5,6-bis(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylic acid

To a suspension of 2,3-bis(4-methylphenyl)furo[3,4-*b*]pyrazine-5,7-dione (160mg, 0.484 mmol) in DCM (3ml) were added a solution of *Tert*-butanol (54 mg, 0.727 mmol) in DCM (1 ml) and 4-dimethylaminopyridine (74 mg, 0.605 mmol). The reaction was continued at room temperature 2.5 hours. The solvent was evaporated and toluene and HCl (2M) were added. The phases were separated and the organic phase extracted with water and dried over MgSO₄. The product contained about 30% 5,6-bis(4-methylphenyl)pyrazine-2,3-dicarboxylic acid but used without further purification in Step E (104 mg, 53% estimated yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.40-9.90 (br, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 7.15-7.07 (m, 4H), 2.36 (s, 6H), 1.70 (s, 9H).

MS m/z 405 (M+H)⁺.

Step E *Tert*-butyl 5,6-bis(4-methylphenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate

PyBOP (312 mg, 0.599 mmol), dissolved in DCM (1ml), was added to a mixture of 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-5,6-bis(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (105 mg, 0.259 mmol) and piperidin-1-aminium chloride (78 mg, 0.569 mmol) and TEA (1 ml), in DCM (4 ml) at 0°C. The reaction was continued at 0°C for 15 minutes and thereafter at room temperature 4 hours. The mixture was extracted with water and dried over MgSO₄. It was purified by flash chromatography (SiO₂, toluene:ethyl acetate 9:1) to give the title compound as a yellowish powder (115 mg, 91%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.48-7.32 (m, 4H), 7.27-7.07 (m, 4H), 2.94-2.82 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 4H), 1.68 (s, 9H), 1.50-1.40 (m, 2H).

HRMS Calcd for [C₂₉H₃₄N₄O₃+H]⁺: 487.271. Found: 487.271.

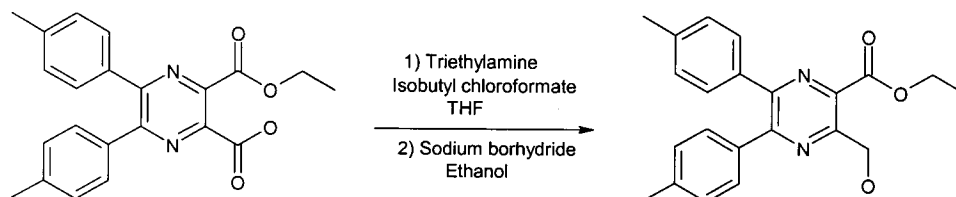
Example 355,6-Bis(4-methylphenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(1*H*-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide**Step A** 3-Ethoxycarbonyl)-5,6-bis(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylic acid

A mixture of 2,3-bis(4-methylphenyl)furo[3,4-*b*]pyrazine-5,7-dione (399 mg, 1.21 mmol) and ethanol (10 ml, 173.8 mmol) in DCM (5 ml) was stirred at room temperature for 28 hours. The product was dried by coevaporation with toluene at reduced pressure. The product contained about 10% 5,6-bis(4-methylphenyl)pyrazine-2,3-dicarboxylic acid but

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.80-10.50 (br, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 7.15-7.00 (m, 4H), 4.55 (q, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.45 (t, 3H).

MS m/z 377 (M+H)⁺.

Step B Ethyl 3-(hydroxymethyl)-5,6-bis(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylate

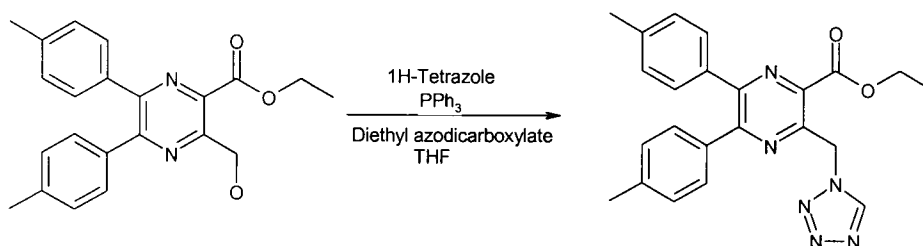


- 5 3-Ethoxycarbonyl)-5,6-bis(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (451 mg, 1.08 mmol) was dissolved in THF and cooled to -78°C. TEA (210 µl, 1.51 mmol) and isobutyl chloroformate (182 µl, 1.40 mmol) were added dropwise and the reaction continued at -78°C for 80 minutes and thereafter at 0°C for 70 minutes. The mixture was thereafter added to a freshly prepared suspension of sodium borohydride (106 mg, 2.80 mmol) in ethanol
- 10 (10 ml) which had been prepared at 0°C. The reaction was continued at 0°C for 1.5 hours and then quenched by addition of acetic acid (3 ml). It was allowed to warm to room temperature and DCM and water were added. The organic phase was washed with NaHCO₃ (10%, aq) and water and dried over MgSO₄. The solvent was removed at reduced pressure at room temperature. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂,
- 15 DCM:ethyl acetate, product came at about 1% ethyl acetate) to give the title compound (151 mg, 38%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.40 (m, 4H), 7.16-7.10 (m, 4H), 5.15 (d, 2H), 4.49 (q, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

MS m/z 363 (M+H)⁺.

20 **Step C** Ethyl 5,6-bis(4-methylphenyl)-3-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate



To a mixture of Ethyl 3-(hydroxymethyl)-5,6-bis(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylate (85 mg, 0.234 mmol), 1H-tetrazole (26 mg, 0.371 mmol) and triphenylphosphine (74 mg, 0.283 mmol) in dry THF (3 ml) at 0°C under N₂(g) was added diethyl azodicarboxylate (49 µl, 0.260 mmol) dropwise and stirring was continued at 0°C under N₂(g) for 3 hours and

0.1M):acetonitrile, product came at about 100% acetonitrile) to give the title compound (20 mg, 20%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.26 (s, 2H), 4.52 (q, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.47 (t, 3H).

MS m/z 415 (M+H)⁺.

Step D 5,6-Bis(4-methylphenyl)-N-piperidin-1-yl-3-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide

Trimethylaluminium solution (2 ml, 2M in toluene) was added to a solution of piperidin-1-aminium chloride (272 mg, 2.72 mmol) in DCM (2ml). It was stirred for 1h at room temperature under N₂(g). 290µl of the solution was added to ethyl 5,6-bis(4-methylphenyl)-3-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate (20 mg, 0.048 mmol) and stirring was continued at room temperature under N₂(g) for 5 hours. The mixture was cooled to 0°C, diluted with DCM (2ml) and quenched with HCl (conc.). The mixture was thereafter neutralised with NaOH (aq). The phases were separated and the aqueous phase extracted with DCM. The combined organic phase was washed with water and dried over MgSO₄. Finally the product was purified by flash chromatography (SiO₂, toluene:ethyl acetate, product came at about 40% ethyl acetate) to give the title compound as a yellowish powder (11 mg, 50%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.41 (s, 2H), 2.92-2.84 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H).

HRMS Calcd for [C₂₆H₂₈N₈O+H]⁺: 469.246. Found: 469.247.

Example 36

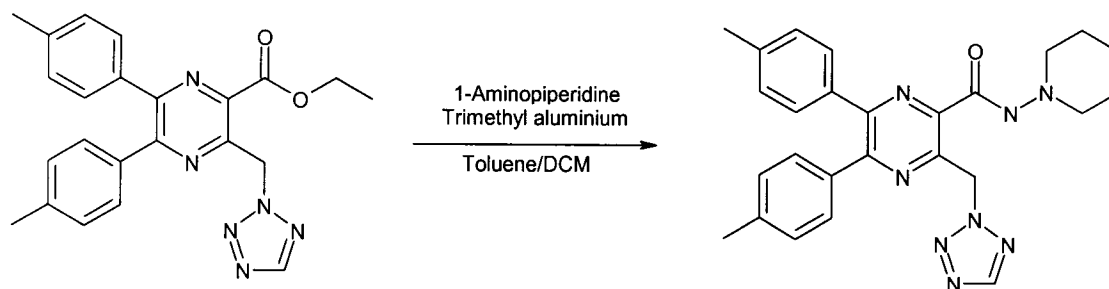
5,6-Bis(4-methylphenyl)-N-piperidin-1-yl-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide

Step A Ethyl 5,6-bis(4-methylphenyl)-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate

The titled compound (28 mg, 28%) was formed as a isomer in Step C Example 35 and was isolated by preparatory HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq, 0.1M):acetonitrile, product came at about 100% acetonitrile)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.50 (s, 2H), 4.50 (q, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

MS m/z 415 (M+H)⁺.



It was prepared as described in Example 35 step D. Purification was performed by preparatory HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq, 0.1M):acetonitrile, product came at about 100% acetonitrile) to give the title compound as a white powder (13 mg, 42%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85-8.65 (br, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.68 (s, 2H), 2.96-2.88 (m, 4H) 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.52-1.43 (m, 2H).

HRMS Calcd for [C₂₆H₂₈N₈O+H]⁺: 469.246. Found: 469.246.

Example 37

5,6-Bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-yl-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide

Step A Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate
and ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate

To a solution of ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (0.32 g, 0.80 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) were added 1H-tetrazol (84 mg, 1.20 mmol) and triphenylphosphine (0.25 g, 0.96 mmol). Upon cooling to 0°C, diethyl azodicarboxylate (0.16 ml, 0.84 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h. The solvent was removed under reduced pressure and separation by prepHPLC gave two isomers: ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate (180 mg, 50%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.22 (d, 4H), 6.52 (s, 2H), 4.53 (q, 2H), 1.47 (t, 3H).

MS *m/z* 455 (M+H)⁺.

and ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate (88 mg, 24%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.27 (d, 4H), 6.29 (s, 2H), 4.55 (q, 2H), 1.49 (t, 3H).

64 65

Step B 5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide

Piperidine-1-amine hydrochloride (0.54 g, 3.98 mmol) was dissolved in dichloromethane (4.0 ml) under Ar and trimethylaluminum (2.0 ml, 2.0 M in toluene, 4 mmol) was carefully added during 5 min. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h. 2.4 ml (1.2 mmol) of this solution was added to ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate (180 mg, 0.40 mmol) and the reaction mixture was stirred at 45°C overnight. It was cooled to 0°C and quenched with HCl (aq, 2 M, 2.5 mL). The mixture was diluted with dichloromethane and neutralized with addition of KOH (aq, 2 M).

The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane. The collected organic phases were washed with H₂O before drying with Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and purification by preparative HPLC gave the title compound (152 mg, 76%) as a pale yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.36 (d, 4H), 7.19 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.68 (s, 2H), 2.93-2.89 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 4H), 1.50-1.45 (m, 2H).

MS *m/z* 509 (M+H)⁺.

Example 38

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(1*H*-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide

Piperidine-1-amine hydrochloride (0.54 g, 3.98 mmol) was dissolved in dichloromethane (4.0 ml) under Ar and trimethylaluminum (4.0 ml, 2.0 M in toluene, 8 mmol) was carefully added during 5 min. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h. 0.52 ml (0.26 mmol) of this stock solution was added to ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1*H*-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate, from Ex. 37, Step A (35 mg, 0.08 mmol) and the reaction solution was stirred at 45°C overnight. The reaction solution was cooled to 0°C and quenched with HCl (aq, 2 M, 0.5 mL). The mixture was diluted with dichloromethane and neutralized with addition of KOH (aq, 2 M). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane. The collected organic phases were washed with H₂O before drying with Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and purification by preparative HPLC gave the title compound (12 mg, 27%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.37 (d, 4H), 7.25 (s, 4H), 6.41 (s, 2H), 2.92-2.86 (m, 4H), 1.83-1.77 (m, 4H), 1.52-1.46 (m, 2H).

Example 395,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide

(4,4-difluorocyclohexyl)amine (0.54 g, 4 mmol) was dissolved in dichloromethane (4.0 ml) under Ar and trimethylaluminium (2.0 ml, 2.0 M in toluene, 6 mmol) was carefully added. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h. 1.32 ml (0.65 mmol) of this stock solution was added to ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate (100 mg, 0.22 mmol) and the reaction mixture was stirred at 45°C overnight. The reaction mixture was cooled to 0°C and quenched with 2M HCl. The mixture was diluted with dichloromethane and neutralised by addition of 2M KOH. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane. The combined organic phases were washed with H₂O before drying with Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and purification by preparative HPLC gave the title compound (106 mg, 89%) as a solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.37 (s, 4H), 7.22 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.70 (s, 2H), 4.19-4.06 (m, 1H), 2.24-1.66 (m, 8H).

MS *m/z* 544 (M+H)⁺.

Example 405,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide**Step A** 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylic acid

To a solution of ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate (200 mg, 0.44 mmol) in acetonitrile were added a solution of lithium hydroxide (42 mg, 1.76 mmol) in water (3.0 ml) and tetrahydrofuran (3 ml). The reaction solution was stirred in room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure and water was added to the residue. The aqueous phase was acidified by adding 1M HCl and extracted with dichloromethane and the collected organic phases were evaporated to give the title compound (187 mg, 100%) as a white solid.

MS *m/z* 427 (M+H)⁺.

Step B 5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide

To a solution of 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylic acid (79 mg, 0.19 mmol) and 4,4-difluoropiperidin-1-amine (38 mg, 0.28 mmol) in pyridine

overnight. The mixture was diluted with dichloromethane and the organic phase was washed with 2M HCl (aq) and NaHCO₃ (aq). The solvent was removed under reduced pressure and purification by preparatory HPLC gave the title compound (27 mg, 27%) as a solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.67 (s, 2H), 3.14-3.10 (m, 4H), 2.28-2.18 (m, 4H).

MS *m/z* 545 (M+H)⁺.

Example 41

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(2-methoxyethoxy)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Step A 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(2-methoxyethoxy)methyl]pyrazine-2-carboxylic acid

Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (0.119 g, 0.294 mmol) was dissolved in dichloromethane (1.4 mL). 1-Bromo-2-methoxyethane (1.075 g, 7.35 mmol) and tetrabutylammonium hydrogensulphate (10 mg, 0.029 mmol) and then NaOH (aq., 50 % w/w, 1.4 mL) were added. The mixture quickly adopted an orangy colour, which then gradually faded with time. Vigorous stirring overnight. The following morning the reaction mixture was cooled to 0 °C before HCl (aq., 4 M, 30 mL) was slowly added (dropwise). The resulting mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (30 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (4 x 15 mL). The collected organic phases were dried with MgSO₄. Upon evaporation of the solvents the obtained residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc-heptane, 0-70 %; upon reaching 70 % EtOAc formic acid was added to the eluent, 1 % v/v) to yield 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(2-methoxyethoxy)methyl]pyrazine-2-carboxylic acid (64 mg, 0.15 mmol, 48 %) of as a yellow, viscous oil. This material was used as such in the next step.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.44-7.28 (m, 6H), 5.27 (s, 2H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.40 (s, 3H).

Step B Methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(2-methoxyethoxy)methyl]pyrazine-2-carboxylate

To a solution of 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(2-methoxyethoxy)methyl]pyrazine-2-carboxylic acid (61 mg, 0.14 mmol) in dichloromethane (1.6 mL) was added MeOH (0.4 mL). Trimethylsilyl diazomethane (0.088 mL, 2.0 M in hexanes, 0.18 mmol) was added dropwise at such a rate as to keep the evolution of nitrogen under control. Stirring at

column (silica gel, heptane) and the product was eluted with an EtOAc-heptane gradient (0-70 %). The methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(2-methoxyethoxy)methyl]pyrazine-2-carboxylate (52 mg, 0.12 mmol, 83 %) was obtained as a colourless, viscous oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.34-7.31 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 3H).

Step C 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(2-methoxyethoxy)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

The hydrochloride of piperidin-1 amine (0.683 g, 5.00 mmol) was suspended in dry toluene (5.0 mL) under Ar. Upon cooling to 0 °C trimethylaluminium (2.5 mL, 2 M in toluene, 5.0 mmol) was added dropwise. After the addition of Me₃Al was complete the ice bath was removed and the mixture was allowed to stir for 3 h at ambient temperature; consequently, a ca 0.67 M solution of aluminium amide was obtained. A part of this solution (3.5 mL, 2.3 mmol, corresponding to ca 6.8 eq.) was added to methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(2-methoxyethoxy)methyl]pyrazine-2-carboxylate (0.154 g, 0.344 mmol), which had been placed in a dry flask under Ar. Heating at 50 °C overnight. Next morning the reaction mixture was cooled to 0 °C and toluene (4 mL) was added before HCl (aq., 2 M, 4 mL) was slowly added (dropwise). After stirring for a couple of hours the obtained mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (60 mL) and water (60 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (3 x 20 mL). The collected organic phases were washed with water (25 mL) and brine (60 mL) before drying with MgSO₄. Upon evaporation of the solvents the the obtained residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc-heptane, 0-70 %) to yield 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(2-methoxyethoxy)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide (0.150 g, 0.291 mmol, 84 %) as a viscous, yellowish oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (br s, 1H, N-H), 7.49 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.31 (d, 2H, J=8.5 Hz), 5.30 (s, 2H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.00-2.80 (m, 4H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 2H). HRMS Calcd for [C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃+H]⁺: 515.1617. Found: 515.1570.

Example 42

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-cyclopropyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Step A Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-cyclopropyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate and ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-cyclopropyl-1H-tetrazol-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate

To a solution of ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (0.23 g, 0.57 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) were added 5-cyclopropyl-2H-tetrazole (94 mg, 0.86 mmol) and triphenylphosphine (0.18 g, 0.68 mmol). Upon cooling to 0°C, diethyl azodicarboxylate (104 µl, 0.60 mmol) was added drop wise. The reaction solution was stirred at 0°C for 2h. The solvent was removed under reduced pressure and separation by preparatory HPLC gave ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-cyclopropyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate (165 mg, 58%), a solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (d, 4H), 6.38 (s, 2H), 4.52 (q, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.47 (t, 3H), 1.12-1.07 (m, 4H).

MS *m/z* 495 (M+H)⁺.

and ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-cyclopropyl-1H-tetrazol-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate (72 mg, 26%) as a solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (d, 4H), 6.25 (s, 2H), 4.56 (q, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.50 (t, 3H), 1.23-1.19 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H).

MS *m/z* 495 (M+H)⁺.

Step B 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-cyclopropyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Piperidine-1-amine hydrochloride (0.82 g, 5.99 mmol) was dissolved in dichloromethane (6.0 ml) under Ar and trimethylaluminium (3.0 ml, 2.0 M in toluene, 6 mmol) was carefully added. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h. 2.0 ml (1.0 mmol) of this stock solution was added to ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-cyclopropyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate (165 mg, 0.33 mmol) and the reaction mixture was stirred at 45°C overnight. It was cooled to 0°C and quenched with 2M HCl. The mixture was diluted with dichloromethane and neutralized with addition of 2M KOH. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane.

The collected organic phases were washed with H₂O before drying with Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and purification by preparatory HPLC gave the title compound (163 mg, 89%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.37 (d, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.55

20

MS m/z 549 (M+H)⁺.

Example 43

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-cyclopropyl-1H-tetrazol-1-yl)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

- 5 Piperidine-1-amine hydrochloride (0.82 g, 5.99 mmol) was dissolved in dichloromethane (6.0 ml) under Ar and trimethylaluminium (3.0 ml, 2.0 M in toluene, 6 mmol) was carefully added. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h. 0.9 ml (0.45 mmol) of this stock solution was added to ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-cyclopropyl-1H-tetrazol-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate, from Ex. 42, Step A (72 mg, 0.15 mmol) and the
10 reaction mixture was stirred at 45°C overnight. It was cooled to 0°C and quenched with 2M HCl. The mixture was diluted with dichloromethane and neutralized by addition of 2M KOH. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane. The collected organic phases were washed with H₂O before drying with Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and purification by preparatory
15 HPLC gave the title compound (66 mg, 83%) as a pale yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.38 (d, 4H), 7.23 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.41 (s, 2H), 2.93-2.90 (m, 4H), 1.92-1.78 (m, 5H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H).

MS m/z 549 (M+H)⁺.

20 Example 44

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

- Step A** Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate and ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate
25

- To a solution of ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (0.23 g, 0.57 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) were added 5-methyl-1H-tetrazole (71 mg, 0.85 mmol) and triphenylphosphine (178 mg, 0.68 mmol). Upon cooling to 0°C, diethyl azodicarboxylate (104 μl, 0.60 mmol) was added dropwise. The reaction solution was stirred
30 at 0°C for 2h. The solvent was removed under reduced pressure and separation by preparatory HPLC gave ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate (117 mg, 44%), as a solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (s, 4H), 6.41 (s, 2H), 4.52 (q,

and ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-methyl-1*H*-tetrazol-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate (79 mg, 30%) as a solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.55 (q, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.49 (t, 3H).

5 MS *m/z* 469 (M+H)⁺.

Step B 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-methyl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Piperidine-1-amine hydrochloride (0.82 g, 5.99 mmol) was dissolved in dichloromethane (6.0 ml) under Ar and trimethylaluminum (3.0 ml, 2.0 M in toluene, 6 mmol) was carefully
10 added. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h. 1.5 ml (0.75 mmol) of this stock solution was added to ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-methyl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate (117 mg, 0.25 mmol) and the reaction mixture was stirred at 45°C overnight. It was cooled to 0°C and quenched with 2M HCl. The mixture was diluted with dichloromethane and neutralized by addition of 2M KOH. The organic
15 phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane. The collected organic phases were washed with H₂O before drying with Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and purification by preparatory HPLC gave the title compound (114 mg, 87%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.36 (d, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.59
20 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.82-1.76 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 2H).

MS *m/z* 523 (M+H)⁺.

Example 45

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-methyl-1*H*-tetrazol-1-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

25 Piperidine-1-amine hydrochloride (0.82 g, 5.99 mmol) was dissolved in dichloromethane (6.0 ml) under Ar and trimethylaluminum (3.0 ml, 2.0 M in toluene, 6 mmol) was carefully added. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h. 1.0 ml (0.50 mmol) of this stock solution was added to ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-methyl-1*H*-tetrazol-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate, from Ex. 44, Step A (78 mg, 0.17 mmol) and the
30 reaction mixture was stirred at 45°C overnight. It was cooled to 0°C and quenched with 2M HCl. The mixture was diluted with dichloromethane and neutralized by addition of 2M KOH. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane. The collected organic phases were washed with H₂O before drying with

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.37 (d, 4H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.29 (s, 2H), 2.93-2.89 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 2H).

MS *m/z* 523 (M+H)⁺.

Example 46

5 *tert*-butyl 6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)-carbonyl]pyrazine-2-carboxylate

Step A 5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)pyrazine-2,3-dicarbonitrile

1-(4-chlorophenyl)-2-(4-methylphenyl)ethane-1,2-dione (4 g, 15.5 mmol), diamino-maleonitrile (1.84 g, 17.0 mmol) and acetic acid (1.5 ml) in ethanol (30 ml) and water (20 ml) were heated at 75 °C overnight. The reaction mixture was cooled, and water was added. The precipitate was filtered and washed with ethanol. The crude product was dissolved in methylene chloride and treated with activated charcoal, then filtered through celite. The solid was recrystallized from methylene chloride/heptane to give the subtitle compound (4.5 g, 88%) as pale yellow crystals.

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 2.40 (s, 3H).

Step B 5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)pyrazine-2,3-dicarboxylic acid

5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)pyrazine-2,3-dicarbonitrile (4.50 g, 12.2 mmol) and KOH (6.84 g, 0.12 mol) in water (25 ml) was added hydrogen peroxide (35%, 5.0 ml) followed by a few drops of nonanol to reduce foaming. The reaction mixture was heated at reflux for 2h, cooled and washed once with ether and acidified to pH 4 with 2M HCl. The precipitate was filtered, washed with water and dried under reduced pressure to give the crude product. The crude product was purified by esterification by refluxing with hydrogen chloride/methanol (36 ml) followed by preparatory HPLC, giving 2.73 g of the methyl ester. The resulting methyl ester treated with lithium hydroxide (6.60 g, 27.5 mmol) in acetonitrile (30 ml) and water (20 ml) at ambient temperature for 2 h. The acetonitrile was removed under reduced pressure and the aqueous solution was washed with diethyl ether. Acidification with hydrochloric acid (2M) gave the subtitle compound (2.52 g, 56 %) as a solid which was isolated by filtration.

30 MS *m/z* 369 (M+H)⁺.

Step C 2-(4-chlorophenyl)-3-(4-methylphenyl)furo[3,4-*b*]pyrazine-5,7-dione

5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)pyrazine-2,3-dicarboxylic acid (1.50 g, 4.07 mmol) and acetyl chloride (5.0 ml) were heated at reflux overnight. The acetyl chloride was

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 2.40 (s, 3H).

Step D 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylic acid and 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)-pyrazine-2-carboxylic acid

2-(4-chlorophenyl)-3-(4-methylphenyl)furo[3,4-*b*]pyrazine-5,7-dione (150 mg, 0.43 mmol) was mixed with *tert*-butanol (51 mg, 0.68 mmol) and DMAP (522 mg, 4.28 mmol) in dichloromethane (2.0 ml). After 2h the solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in toluene. The organic phase was separated and washed with H₂O before drying with MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and separation by preparatory HPLC gave 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (50 mg, 28%), a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, OH), 7.43 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

MS *m/z* 425 (M+H)⁺

and 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (41 mg, 23%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, OH), 7.47 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.63 (s, 9H).

MS *m/z* 425 (M+H)⁺

Step E *tert*-butyl 6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)-carbonyl]pyrazine-2-carboxylate

To a solution of 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (50 mg, 0.12 mmol) and aminopiperidine (19 mg, 0.19 mmol) in dichloromethane (2.0 ml) was triethylamine (262 μl, 1.9 mmol) added. The resulting solution was cooled to 0°C and benzotriazol-1-yl-oxytri-pyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (98 mg, 0.19 mmol), dissolved in dichloromethane, was carefully added. The reaction was continued at 0°C for 30 minutes, then in room temperature overnight. The mixture was diluted with dichloromethane and the organic phase washed with H₂O before drying with MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and preparatory HPLC gave the title compound (26 mg, 44%) as a white solid.

2A 2A

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, NH), 7.45 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 2.90-2.86 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.80-1.74 (m, 4H), 1.68 (s, 9H), 1.49-1.42 (m, 2H).

MS *m/z* 425 (M+H)⁺

5 **Example 47**

tert-butyl 5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]-pyrazine-2-carboxylate

To a solution of 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylic acid from Ex. 46, Step D (39 mg, 0.09 mmol) and aminopiperidine (15 mg, 0.15 mmol) in dichloromethane (2.0 ml) was triethylamine (205 μl, 1.5 mmol) added. The resulting solution was cooled to 0°C and benzotriazol-1-yl-oxytri-pyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (76 mg, 0.15 mmol), dissolved in dichloromethane, was carefully added. The reaction was continued at 0°C for 30 minutes, then in room temperature overnight. The mixture was diluted with dichloromethane and the organic phase washed with H₂O before drying with MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and preparatory HPLC gave the title compound (28 mg, 60%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, NH), 7.41-7.32 (m, 6H), 7.13 (d, 2H), 2.92-2.87 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 4H), 1.68 (s, 9H), 1.51-1.43 (m, 2H).

MS *m/z* 425 (M+H)⁺.

20

Example 48 6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)-pyrazine-2-carboxamide

Step A 5-(4-chlorophenyl)-3-(ethoxycarbonyl)-6-(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylic acid and 6-(4-chlorophenyl)-3-(ethoxycarbonyl)-5-(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylic acid

25

2-(4-chlorophenyl)-3-(4-methylphenyl)furo[3,4-*b*]pyrazine-5,7-dione (1.40 g, 4.0 mmol) was suspended in EtOH (45 ml). The suspended material gradually went into solution. After stirring overnight the solvent was removed under reduced pressure to give a mixture of the titled compounds (1.42, 90%).

30

MS *m/z* 397 (M+H)⁺

Step B Ethyl 6-(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-5-(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylate and ethyl 5-(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-6-(4-methylphenyl)pyrazine-

77 75

carboxylic acid (1.42 g, 3.59 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (15 mL) under Ar. Upon cooling to -20°C triethylamine (0.70 ml, 5.02 mmol) and then *iso*-butylchloroformiate (0.56 ml, 4.30 mmol) were added dropwise. After the addition the temperature was adjusted to 0°C. After stirring at 0°C for 1 h, the reaction mixture was re-cooled to -20°C and 4.33 ml of a pre-prepared solution of sodiumborohydride (0.940 g, 24.8 mmol) in pre-chilled H₂O (10 mL) was added dropwise to the reaction mixture. After stirring at -20°C for 1.5 h the reaction was quenched by the dropwise addition of HCl (aq., 2 M). The reaction mixture was allowed to stir for 1 h (during that time the temperature increased to -10°C) before it was diluted with dichloromethane and washed with H₂O. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane. The collected organic phases were washed with brine before drying with MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and with preparatory HPLC the two compounds were separated to give the Ethyl 6-(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-5-(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylate (372 mg, 27%), a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 5.15 (d, 2H), 4.50 (q, 2H), 4.39 (t, OH), 2.37 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

MS *m/z* 383 (M+H)⁺

and ethyl 5-(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-6-(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylate (362 mg, 26%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 5.16 (d, 2H), 4.51 (q, 2H), 4.29 (t, OH), 2.37 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

MS *m/z* 383 (M+H)⁺

Step C Ethyl 6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate and ethyl 6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)-3-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate

To a solution of ethyl 6-(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-5-(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylate (161 mg, 0.42 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) were added 1H-tetrazol (44 mg, 0.63 mmol) and triphenylphosphine (132 mg, 0.51 mmol). Upon cooling to 0°C, diethyl azodicarboxylate (0.8 ml, 0.46 μmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1.5 h. The solvent was removed under reduced pressure and with preparatory HPLC the two compounds were separated to give ethyl 6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)-3-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate (74 mg, 41 %), a white solid.

MS m/z 435 ($M+H$)⁺.

and ethyl 6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)-3-(1*H*-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate (40 mg, 22 %) as a solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.27 (s, 2H), 4.54 (q, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.48 (t, 3H).

MS m/z 435 ($M+H$)⁺.

Step D 6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide

Piperidine-1-amine hydrochloride (0.81 g, 6.0 mmol) was dissolved in dichloromethane (6.0 ml) under Ar and trimethylaluminium (3.0 ml, 2.0 M in toluene, 6 mmol) was carefully added during 5 min. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h. 1.0 ml (0.50 mmol) of this stock solution was added to ethyl 6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate (74 mg, 0.17 mmol) and the reaction mixture was stirred at 45°C overnight. It was cooled to 0°C and quenched with HCl (aq, 2 M, 2.5 mL). The mixture was diluted with dichloromethane and neutralized with addition of KOH (aq, 2 M). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane. The collected organic phases were washed with H₂O before drying with Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and purification by preparatory HPLC gave the title compound (60 mg, 72%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, NH), 8.58 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.68 (s, 2H), 2.94-2.87 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).

MS m/z 489 ($M+H$)⁺.

Example 49

5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)-pyrazine-2-carboxamide

Step A Ethyl 5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate and ethyl 5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)-3-(1*H*-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate

To a solution of ethyl 5-(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-6-(4-methylphenyl)pyrazine-2-carboxylate (156 mg, 0.41 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) were added 1*H*-tetrazol (43 mg, 0.61 mmol) and triphenylphosphine (128 mg, 0.49 mmol). Upon cooling to 0°C,

preparatory HPLC the two compounds were separated to ethyl 5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate (105 mg, 59 %), a solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 6.54 (s, 2H), 4.55 (q, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.49 (t, 3H).

5 MS *m/z* 435 (M+H)⁺.

and ethyl 5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)-3-(1*H*-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate (63 mg, 36 %) as solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.30 (s, 2H), 4.56 (q, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.50 (t, 3H).

10 MS *m/z* 435 (M+H)⁺.

Step B 5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide

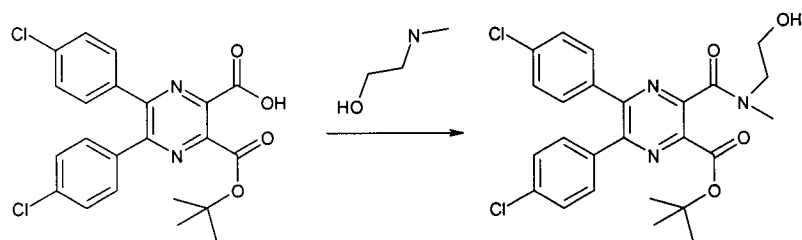
Piperidine-1-amine hydrochloride (0.81 g, 6.0 mmol) was dissolved in dichloromethane (6.0 ml) under Ar and trimethylaluminium (3.0 ml, 2.0 M in toluene, 6 mmol) was carefully
15 added during 5 min. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h. 1.45 ml (0.73 mmol) of this stock solution was added to ethyl 5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxylate (105 mg, 0.24 mmol) and the reaction mixture was stirred at 45°C overnight. It was cooled to 0°C and quenched with HCl (aq, 2 M, 2.5 mL). The mixture was diluted with dichloromethane and neutralized with
20 addition of KOH (aq, 2 M). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane. The collected organic phases were washed with H₂O before drying with Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and purification by preparatory HPLC gave the title compound (74 mg, 63%) as a pale yellow solid.

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, NH), 8.58 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.19-7.09 (m, 6H), 6.68 (s, 2H), 2.93-2.88 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.51-1.42 (m, 2H).

MS *m/z* 489 (M+H)⁺.

Example 50

30 *Tert*-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]carbonyl}-pyrazine-2-carboxylate



PyBOP (185 mg, 0.356 mmol), dissolved in DCM (1 ml), was added to a mixture of 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxylic acid (100 mg, 0.225 mmol) and 2-(methylamino)ethanol (34 mg, 0.449 mmol) in DCM (4 ml) and TEA (0.5 ml), at 0°C. Stirring was continued at 0°C for 15 minutes and thereafter at room temperature for 22 hours. The reaction mixture was washed with water and dried over MgSO₄. The product was purified by flash chromatography (SiO₂, toluene:ethyl acetate 6:4) to give the subtitle compound as a slightly yellow powder (76 mg, 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.28 (m, 8H), 4.02-3.96 and 3.80-3.75 (m, 2H), 3.75-3.70 and 3.58-3.52 (m, 2H), 3.40-3.32 and 3.12-3.04 (m, 1H), 3.21 and 3.05 (s, 3H), 1.62 and 1.60 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.21, 167.29, 163.57, 163.37, 151.95, 150.79, 150.42, 148.35, 148.11, 141.92, 140.07, 136.54, 136.39, 136.16, 135.65, 135.49, 135.40, 135.15, 131.39, 131.25, 129.25, 129.10, 84.50, 60.48, 59.52, 52.92, 51.23, 38.17, 32.97, 28.20, 28.14.

HRMS Calcd for [C₂₅H₂₅N₃O₄Cl₂+H]⁺: 502.130. Found: 502.131.

Example 51

5,6-Bis-(4-chloro-phenyl)-3-propoxy-pyrazine-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide

Step A 5,6-Bis-(4-chloro-phenyl)-3-hydroxy-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 5,6-bis-(4-chloro-phenyl)-3-hydroxy-pyrazine-2-carboxylic acid (730 mg, 2.02 mmol) and boron trifluoride ethyl etherate (10 ml) in methanol (50 ml) was refluxed for 3 hours, cooled to room temperature, added saturated sodium hydrogen carbonate (200 ml) and extracted with CH₂Cl₂ (3x100 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to afford 740 mg (98%) of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃): δ 11.2 (1H, s), 7.5-7.3 (8H, m), 4.1 (3H, s).

Step B 5,6-Bis-(4-chloro-phenyl)-3-propoxy-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 5,6-bis-(4-chloro-phenyl)-3-hydroxy-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (301 mg, 0.80 mmol), cesium carbonate (340 mg, 1.04 mmol), 1-bromopropane (95 μl, 1.04 mmol) and a few crystals of potassium iodide in DMF was heated at 60°C for 5 hours,

Step C 5,6-Bis-(4-chloro-phenyl)-3-propoxy-pyrazine-2-carboxylic acid

To a solution of 5,6-bis-(4-chloro-phenyl)-3-propoxy-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (315 mg, 0.76 mmol) in methanol (5 ml) was added a solution of potassium hydroxide (251 mg, 3.8 mmol) in water (5 ml) and refluxed for 1 hour. The mixture was cooled to room temperature, acidified with 1M hydrochloric acid, extracted with CH₂Cl₂ (3x20 ml), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to afford 263 mg (86%) of the title compound.

Step D 5,6-Bis-(4-chloro-phenyl)-3-propoxy-pyrazine-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide

To a solution of 5,6-bis-(4-chloro-phenyl)-3-propoxy-pyrazine-2-carboxylic acid (263 mg, 0.65 mmol) in 10 ml CH₂Cl₂ was added 2 drops of DMF followed by oxalyl chloride (111 μ l, 1.31 mmol). The mixture was refluxed for 2 hours, cooled to room temperature and evaporated to dryness. The residue was dissolved in 10 ml CH₂Cl₂ and cooled to 0°C.

Triethylamine (182 μ l, 1.31 mmol) was added followed by 1-aminopiperidine (78 μ l, 0.72 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. Water (25 ml) was added, the mixture extracted with CH₂Cl₂ (2x30 ml), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Flash chromatography (silica, hexane:EtOAc 3:1) afforded 240 mg (76%) of the title compound as a pale yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.3 (1H, broad s), 7.5-7.3 (8H, m), 4.5 (2H, t), 3.1-2.9 (4H, m), 2.0-1.7 (6H, m), 1.6-1.4 (2H, m), 1.1 (3H, t).

MS m/z 508 (M+Na)

HPLC: 99.6%.

Example 525,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-yl-3-(2H-tetrazol-5-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide

Dibutyltin oxide (12.7 mg, 0.051 mmol) and trimethylsilyl azide (0.134 ml, 1.016 mmol) were added to 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyanomethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide (79.0 mg, 0.169 mmol) dissolved in toluene (0.34 ml). The reaction mixture was refluxed for 28 h, adding another 6 eq of the trimethylsilyl azide (0.134 ml, 1.016 mmol) after 20 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in methanol and re-concentrated under reduced pressure twice. The residue was dissolved in ethyl acetate and extracted several times with sat. NaHCO₃. The combined aqueous phases was acidified (10 % HCl) and extracted twice with ethyl acetate. The solvent was removed under reduced pressure from the combined organic phase. The product was purified by preparative HPLC (kromasil C8 column, ammonium acetate (aq,

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (1H, s), 7.43 (8H, m), 4.85 (2H, s), 2.77 (4H, t), 1.55 (4H, m), 1.34 (2H, m).

HRMS Calcd for [C₂₄H₂₂Cl₂N₈O+H]⁺: 509.137. Found: 509.138.

Example 53

5 5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-yl-3-(1H-tetrazol-5-yl)pyrazine-2-carboxamide

Step A 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)pyrazine-2-carbonitrile

5,6-bis(4-chlorophenyl)pyrazine-2,3-dicarbonitrile (204 mg, 0.581 mmol), sodium azide (47 mg, 0.723 mmol), and triethylammonium chloride (154 mg, 1.12 mmol) were heated in N-methylpyrrolidinone (10 ml) at 170 degrees for 10 minutes in a microwave heating
10 apparatus. Purification by preparative HPLC gave the title compound, 162 mg, 71%.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.42 (d, 2H)

MS *m/z* calcd for [C₁₈H₉Cl₂N₇]⁺ 394, found 394

15 **Step B** 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)pyrazine-2-carboxylic acid

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)pyrazine-2-carbonitrile (155 mg, 0.393 mmol), potassium hydroxide (300 mg, 5.4 mmol), and 30% hydrogen peroxide (0.5 ml) were heated in 5 ml of water at 140 degrees for 10 minutes in a microwave heating apparatus. The reaction mixture was acidified with 0.5M hydrochloric acid and extracted with
20 methylene chloride. Drying (magnesium sulfate) and removal of the solvent in vacuo gave the title compound, 124 mg, 76%.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.35 (d, 2H)

MS *m/z* calcd for [C₁₈H₁₀Cl₂N₆O₂]⁺ 413, found 413

25 **Step C** 5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-yl-3-(1H-tetrazol-5-yl)pyrazine-2-carboxamide

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)pyrazine-2-carboxylic acid (78 mg, 0.19 mmol), piperidin-1-amine hydrochloride (45 mg, 0.33 mmol), and PyBOP (123 mg, 0.24 mmol) were mixed in pyridine (1.5 ml) and stirred overnight at room temperature.

30 Purification by preparative HPLC gave the target compound, 17 mg (18%).

¹H NMR (400 MHz, mix of CDCl₃ and CD₃OD) δ 7.48-7.33 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 4H), 2.73-2.62 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 4H), 1.38-1.29 (m, 2H)

HRMS Calcd for [C₂₂H₂₀Cl₂N₈O]⁺ 405.1215, found 405.1210

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-morpholin-4-yl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide and

Example 55

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-morpholin-4-yl-1H-tetrazol-1-yl)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Step A 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Piperidine-1-amine hydrochloride (0.82 g, 6.0 mmol) was dissolved in dichloromethane (6.0 ml) under Ar and trimethylaluminium (3.0 ml, 2.0 M in toluene, 6.0 mmol) was carefully added. The solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h and, as a result, a ca 0.5 M solution of an amide reagent was obtained. 8.1 ml (4.05 mmol) of this stock solution was added to ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (546 mg, 1.35 mmol) and the reaction mixture was stirred at 45°C overnight. It was cooled to 0°C and quenched with HCl (aq, 2 M, 8.0 mL). The mixture was diluted with dichloromethane and neutralized with addition of KOH (aq, 2 M). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane. The collected organic phases were washed with H₂O before drying with Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and purification by preparatory HPLC gave the titled compound (436 mg, 70%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 8H), 5.18 (d, 2H), 4.88 (t, OH), 2.92-2.89 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 2H).

MS *m/z* 457 (M+H)⁺.

Step B 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-morpholin-4-yl-1H-tetrazol-1-yl)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

To a suspension of 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide (99 mg, 0.22 mmol) in tetrahydrofuran (2 ml) were added 5-(4-morpholino)tetrazole (50 mg, 0.32 mmol) and triphenylphosphine (68 mg, 0.26 mmol). Upon cooling to 0°C, diethyl azodicarboxylate (40 µl, 0.22 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h. The solvent was removed under reduced pressure and separation by preparative HPLC gave Ex 54, 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-morpholin-4-yl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide (75mg, 58%) and Ex. 55, 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-morpholin-4-yl-1H-tetrazol-1-yl)methyl]-N-

82

Ex. 54: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.37 (d, 4H), 7.20 (d, 4H), 6.46 (s, 2H), 3.83-3.80 (m, 4H), 3.50-3.47 (m, 4H), 2.92-2.89 (m, 4H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.51-1.45 (m, 2H).

MS m/z 594 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Ex. 55: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 7.38 (d, 4H), 7.23 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.22 (s, 2H), 3.70-3.67 (m, 4H), 3.28-3.25 (m, 4H), 2.93-2.89 (m, 4H), 1.83-1.77 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 2H).

MS m/z 594 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 **Example 56**

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-[(5-pyrrolidin-1-yl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide

Example 57

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-[(5-pyrrolidin-1-yl-1*H*-tetrazol-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide

15

To a suspension of 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide (148 mg, 0.32 mmol) in tetrahydrofuran (3.5 ml) were added 5-(1-pyrrolidino)tetrazole (68 mg, 0.49 mmol) and triphenylphosphine (102 mg, 0.39 mmol).

Upon cooling to 0°C, diethyl azodicarboxylate (60 μl , 0.34 mmol) was added dropwise. The
20 reaction mixture was stirred at 0°C for 45 min. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was separated by preparative HPLC to give, **Ex. 56**, 5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-[(5-pyrrolidin-1-yl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide (122 mg, 65%) and **Ex. 57**, 5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-[(5-pyrrolidin-1-yl-1*H*-tetrazol-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide (26 mg, 14%) as solids.

25 **Ex. 56**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.37 (d, 4H), 7.20 (s, 4H), 6.44 (s, 2H), 3.52-3.48 (m, 4H), 2.93-2.88 (m, 4H), 2.01-1.98 (m, 4H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.50-1.44 (m, 2H).

MS m/z 578 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ex. 57: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.38 (d, 4H), 7.22 (d, 4H), 6.32 (s, 2H),
30 3.56-3.52 (m, 4H), 2.93-2.88 (m, 4H), 1.89-1.77 (m, 8H), 1.53-1.45 (m, 2H).

MS m/z 578 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 595,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{[5-(methylthio)-1*H*-tetrazol-1-yl]methyl}-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

To a suspension of 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide (150 mg, 0.33 mmol) in tetrahydrofuran (3.5 ml) were added 5-(methylthio)-1*H*-tetrazole (57 mg, 0.49 mmol) and triphenylphosphine (103 mg, 0.39 mmol). Upon cooling to 0°C, diethyl azodicarboxylate (60 µl, 0.33 mmol) was added drop wise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30min. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was separation by prepared HPLC to give **Ex. 58**, 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{[5-(methylthio)-2*H*-tetrazol-2-yl]methyl}-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide (111 mg, 61%) and **Ex. 59**, 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{[5-(methylthio)-1*H*-tetrazol-1-yl]methyl}-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide (37 mg, 20%) as solids.

Ex. 58: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.37 (d, 4H), 7.21 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.59 (s, 2H), 2.93-2.88 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 1.81-1.76 (m, 4H), 1.50-1.45 (m, 2H). MS *m/z* 555 (M+H)⁺.

Ex. 59: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 7.73 (d, 4H), 7.58 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 6.63 (s, 2H), 3.29-3.25 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 4H), 1.87-1.81 (m, 2H). MS *m/z* 555 (M+H)⁺.

Example 605,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxamide**Step A** 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxylic acid

Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (1.44 g, 3.58 mmol) was dissolved in dichloromethane (18 mL). iodomethane (5.086 g, 35.8 mmol) and tetrabutylammonium hydrogensulphate (0.122 g, 0.358 mmol) and thenn NaOH (aq., 50 % w/w, 18 mL) were added. The solution quickly adopted a brightly red colour, which then gradually faded with time. Vigorous stirring overnight. The following morning the reaction mixture was cooled to 0 °C before HCl (aq., 4 M, 200 mL) was slowly added (dropwise). The resulting mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (100 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (4 x 100 mL). The collected organic phases were

formic acid was added to the eluent, 0.5 % v/v) to yield crude 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxylic acid (1.130 g) as a brownish semi-solid. The material was used without further purification in the next step.

Step B Methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxylate

To a mixture of 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxylic acid (1.13 g, 2.90 mmol) in dichloromethane (28 mL) and MeOH (7 mL) was added Trimethylsilyl diazomethane (1.8 mL, 2.0 M in hexanes, 3.6 mmol) dropwise at such a rate as to keep the evolution of nitrogen under control. Stirring overnight at ambient temperature. Next morning silica gel (ca 5 g) was added to the reaction mixture and the solvents were evaporated. The obtained solid residue was put on top of a pre-packed column (silica gel, heptane) and the products were eluted with an EtOAc-heptane gradient (0-25 %). Methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (1.058 g, 2.62 mmol, 90 %) was obtained as a colourless viscous oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.40 (m, 4H), 7.40-7.30 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).

Step C 5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxamide

(4,4-difluorocyclohexyl)amine (0.676 g, 5.00 mmol) was dissolved in dry toluene (5.0 mL) under Ar. Upon cooling to 0 °C trimethylaluminium (2.5 mL, 2.0 M in toluene, 5.0 mmol) was added dropwise. After the addition of Me₃Al was complete the ice bath was removed and the solution was allowed to stir for 2 h at ambient temperature. It was then added to a solution of methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (0.441 g, 1.09 mmol) in toluene (3.0 mL) under Ar. Heating at 50 °C for 20 h. The following morning the reaction mixture was cooled to 0 °C and HCl (aq., 2 M, 10 mL) was slowly added (dropwise). The obtained mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (100 mL) and water (100 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (3 x 30 mL). The collected organic phases were washed with water (40 mL) and brine (70 mL) before drying with MgSO₄. Upon evaporation of the solvents the obtained residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc-dichloromethane, 0-6 %) to yield 5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxamide

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, 1H, J=8.1 Hz, N-H), 7.49 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.33 (d, 2H, J=8.5 Hz), 5.23 (s, 2H), 4.19-4.04 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.26-2.04 (m, 4H), 2.04-1.82 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 2H).

HRMS Calcd for [C₂₅H₂₃Cl₂F₂N₃O₂+H]⁺: 506.1213. Found: 506.1208.

5 **Example 61**

5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-{[(4-fluorobenzyl)oxy]methyl}pyrazine-2-carboxamide

Step A 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{[(4-fluorobenzyl)oxy]methyl}pyrazine-2-carboxylic acid

10 Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (0.561 g, 1.39 mmol) was dissolved in dichloromethane (7 mL). *p*-fluorobenzyl bromide (0.659 g, 3.49 mmol) and tetrabutylammonium hydrogensulphate (47 mg, 0.14 mmol) and then NaOH (aq., 50 % w/w, 7 mL) were added. The mixture quickly adopted a brightly red colour, which then gradually faded with time. Vigorous stirring overnight. The following morning
15 the reaction mixture was cooled to 0 °C before HCl (aq., 4 M, 100 mL) was slowly added (dropwise). The resulting mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (50 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (4 x 50 mL). The collected organic phases were dried with MgSO₄. Upon evaporation of the solvents the obtained residue was purified by
20 column chromatography (silica gel, EtOAc-heptane, 0-40 %; upon reaching 40 % EtOAc formic acid, 1 % v/v, was added to the eluent) to yield crude 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-
{[(4-fluorobenzyl)oxy]methyl}pyrazine-2-carboxylic acid (0.534 g) as a brownish oil. The material was used as such in the next step without further purification.

Step B Methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{[(4-fluorobenzyl)oxy]methyl}pyrazine-2-carboxylate

25 To a mixture of 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{[(4-fluorobenzyl)oxy]methyl}pyrazine-2-carboxylic acid (0.534 g, 1.10 mmol) in dichloromethane (12 mL) and MeOH (3 mL) was added Trimethylsilyl diazomethane (0.69 mL, 1.38 mmol, 2 M in hexanes) at such a rate (ca 5 min) as to keep the evolution of nitrogen under control. After the addition was
30 complete the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The following morning a few drops of acetic acid were added in order to destroy the excess of trimethylsilyl diazomethane. Silica gel (ca 3 g) was added and the solvents were evaporated. The obtained

fluorobenzyl)oxy]methyl}pyrazine-2-carboxylate (0.384 g, 0.772 mmol, 70 %) was obtained as a colourless, viscous oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.40 (m, 4H), 7.40-7.30 (m, 6H), 7.08-7.00 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

Step C 5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-[(4-fluorobenzyl)oxy]methyl}pyrazine-2-carboxamide

(4,4-difluorocyclohexyl)amine (0.691 g, 5.11 mmol) was dissolved in dry toluene (5.0 mL) under Ar. Upon cooling to 0 °C trimethylaluminium (2.5 mL, 2 M in toluene, 5.0 mmol) was added dropwise. After the addition of Me₃Al was complete the ice bath was removed and the mixture was allowed to stir for 2 h at ambient temperature; consequently, a ca 0.67 M solution of aluminium amide was obtained. A part of this solution (0.9 mL, 1.3 mmol, corresponding to ca 8.6 eq.) was added to methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(4-fluorobenzyl)oxy]methyl}pyrazine-2-carboxylate (35 mg, 0.070 mmol), which had been placed in a dry flask under Ar. Heating at 50 °C for ca 19 h. Upon cooling the reaction mixture to 0 °C toluene (1 mL) was added before HCl (aq., 2 M, 1 mL) was slowly added (dropwise). After stirring at 0 °C for 1 h the obtained mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (30 mL) and water (30 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (3 x 10 mL). The collected organic phases were washed with water (10 mL) and brine (30 mL) before drying with MgSO₄. Upon evaporation of the solvents the obtained residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc-dichloromethane, 0-3 %) to yield 5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-[(4-fluorobenzyl)oxy]methyl}pyrazine-2-carboxamide (33 mg, 0.055 mmol, 78 %) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, 1H, J=8.2 Hz, N-H), 7.47 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.44-7.35 (m, 6H), 7.33 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.08-6.98 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.19-4.03 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 4H), 2.04-1.84 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 2H).

HRMS Calcd for [C₃₁H₂₆Cl₂F₃N₃O₂+H]⁺: 600.1432. Found: 600.1445.

Example 62

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]-N-piperidine-1-ylpyrazine-2-carboxamide

Step A Ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]pyrazine-2-

was added. Finally, sodium triacetoxyborohydride (73 mg, 0.34 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to stir overnight at ambient temperature. The following morning the reaction mixture was transferred to a separation funnel with the aid of EtOAc (30 mL) and NaHCO₃ (aq., sat., 30 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with EtOAc (3 x 10 mL). The collected organic phases were washed with water (15 mL) and brine (30 mL) before drying with MgSO₄. Upon evaporation of the solvents the obtained residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc-heptane, 0-20 %) to yield ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate (89mg, 0.18 mmol) as a colourless sticky oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.40 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 4H), 4.48 (q, 2H, J=7.2 Hz), 4.05 (s, 2H), 2.72-2.54 (m, 4H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.47 (t, 3H, J=7.1 Hz).

Step B 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]-N-piperidine-1-ylpyrazine-2-carboxamide

The hydrochloride of piperidin-1 amine (0.683 g, 5.00 mmol) was suspended in dry toluene (5.0 mL) under Ar. Upon cooling to 0 °C trimethylaluminium (2.5 mL, 2 M in toluene, 5.0 mmol) was added dropwise. After the addition of Me₃Al was complete the ice bath was removed and the mixture was allowed to stir for 3 h at ambient temperature; consequently, a ca 0.67 M solution of aluminium amide was obtained. A part of this solution (2.0 mL, 1.3 mmol, corresponding to ca 7.4 eq.) was added to ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate (0.092 g, 0.18 mmol), which had been placed in a dry flask under Ar. Heating at 50 °C for 18 h. Upon cooling to 0 °C toluene (ca 2 mL) was added before HCl (aq., 2 M, 2 mL) was slowly added (dropwise). The obtained mixture was allowed to stir at 0 °C for ca 3 h before it was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (30 mL) and water (30 mL). The pH of the aqueous phase was adjusted to 6-7 with NaOH (aq., 2 M). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (3 x 10 mL). The collected organic phases were washed with water (10 mL) and brine (30 mL) before drying with MgSO₄. Upon evaporation of the solvents the obtained residue was purified by two rounds of column chromatography: 1) silica gel, EtOAc-heptane, 0-50 %; 2) silica gel, EtOAc-dichloromethane, 0-30 %. This yielded 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]-N-piperidine-1-ylpyrazine-2-carboxamide (82 mg, 0.15

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (br s, 1H, N-H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.36 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 4.36 (s, 2H), 2.98-2.86 (m, 4H), 2.86-2.78 (m, 4H), 2.10-1.94 (m, 4H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 2H).

HRMS Calcd for $[\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}+\text{H}]^+$: 560.1796. Found: 560.1794.

5

Example 63

5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide

(4,4-difluorocyclohexyl)amine (0.691 g, 5.11 mmol) was dissolved in dry toluene (5.0 mL) under Ar. Upon cooling to 0 °C trimethylaluminium (2.5 mL, 2 M in toluene, 5.0 mmol) was added dropwise. After the addition of Me_3Al was complete the ice bath was removed and the mixture was allowed to stir for 2 h at ambient temperature; consequently, a ca 0.67 M solution of aluminium amide was obtained. A part of this solution (2.2 mL, 1.5 mmol, corresponding to ca 8 eq.) was added to ethyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxylate (0.092 g, 0.18 mmol), which had been placed in a dry round flask under Ar. Heating at 50 °C for 19 h. Upon cooling to 0 °C toluene (ca 2 mL) was added before HCl (aq., 2 M, 2 mL) was slowly added (dropwise). The obtained mixture was allowed to stir at 0 °C for 1 h before it was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (30 mL) and water (30 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (3 x 10 mL). The collected organic phases were washed with water (10 mL) and brine (30 mL) before drying with MgSO_4 . Upon evaporation of the solvents the obtained residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc-dichloromethane, 0-14 %) to yield 5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide (84 mg, 0.14 mmol, 78 %) as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (br s, 1H, $J=8.1$ Hz, N-H), 7.45 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 4.38 (s, 2H), 4.18-4.04 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 4H), 2.26-1.86 (m, 12H).

HRMS Calcd for $[\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+$: 595.1655. Found: 595.1611.

30 Example 64

5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxamide

The hydrochloride of 4,4-difluoropiperidin-1-amine (0.863 g, 5.00 mmol) was suspended in

84

addition of Me_3Al was complete the flask was removed from the ice bath and the mixture was allowed to stir at ambient temperature. After stirring for 2 h the cognac-coloured solution (not entirely homogeneous: a few solid lumps remained) was added to a solution of methyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxylate (0.407 g, 1.00 mmol) in dry toluene (3.0 mL) under Ar. Heating at 50 °C for 20 h. Upon cooling the reaction mixture to 0 °C HCl (aq., 2 M, 10 mL) was slowly added (dropwise). The obtained mixture was transferred to a separation funnel with the aid of dichloromethane (100 mL) and water (100 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted further with dichloromethane (3 x 30 mL). The collected organic phases were washed with water (40 mL) and brine before drying with MgSO_4 . Upon evaporation of the solvents the obtained residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc-dichloromethane, 0-15 %) to yield 5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxamide (0.401 g, 0.79 mmol, 78 %) as a slightly yellowish solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (br s, 1H, *N-H*), 7.48 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.40 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 5.20 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 4H), 2.30-2.17 (m, 4H).

HRMS Calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$: 507.1166. Found: 507.1165.

Pharmacological Activity

Compounds of the present invention are active against the receptor product of the CB1 gene. The compounds of the present invention are active at the CB1 receptor ($\text{IC}_{50} < 1$ micromolar). Most preferred compounds have $\text{IC}_{50} < 200$ nanomolar. The affinity of the compounds of the invention for central cannabinoid receptors is demonstrable in methods described in Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34,605 or those described in WO01/70700 or EP 656354. Alternatively the assay may be performed as follows.

10 μg of membranes prepared from cells stably transfected with the CB1 gene were suspended in 200 μl of 100mM NaCl, 5mM MgCl_2 , 1mM EDTA, 50mM HEPES (pH 7.4), 1mM DTT, 0.1% BSA and 100 μM GDP. To this was added an EC80 concentration of agonist (CP55940), the required concentration of test compound and 0.1 μCi [^{35}S]-GTP γS . The reaction was allowed to proceed at 30°C for 45 min. Samples were then transferred on to GF/B filters using a cell harvester and washed with wash buffer (50mM Tris (pH 7.4), 5mM MgCl_2 , 50mM NaCl). Filter

90

Activity is measured in the absence of all ligands (minimum activity) or in the presence of an EC80 concentration of CP55940 (maximum activity). These activities are set as 0% and 100% activity respectively. At various concentrations of novel ligand, activity is calculated as a percentage of the maximum activity and plotted. The data are fitted using the equation $y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))$ and the IC50 value determined as the concentration required to give half maximal inhibition of GTP γ S binding under the conditions used.

Selected examples of the present invention exhibit the following data:

Example 9: 1.8 nM

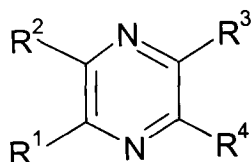
Example 27: 13.5 nM

Example 35 1.4 nM

The compounds of the present invention may provide additional benefits in terms of potency, selectivity, bioavailability, half-life in plasma, blood brain permeability, plasma protein binding or solubility compared to representative reference CB1 antagonists/inverse agonist agents.

Claims

1. A compound of formula (I)



I

and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which

R^1 and R^2 independently represent phenyl, thienyl or pyridyl each of which is independently optionally substituted by one or more groups represented by Z;

Z represents a C_{1-8} alkyl group optionally substituted by one or more: hydroxy; a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro; a C_{3-8} cycloalkyl group; a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur; or by a group $NR^{10}R^{11}$ (in which R^{10} and R^{11} independently represent hydrogen, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkanoyl group or a C_{1-6} alkoxycarbonyl group), or Z represents a C_{3-8} cycloalkyl group, a C_{1-6} alkoxy group (optionally substituted by one or more fluoro), hydroxy, halo, trifluoromethyl, trifluoromethylthio, trifluoromethylsulphonyl, nitro, a group $NR^{10}R^{11}$ (in which R^{10} and R^{11} independently represent hydrogen, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkanoyl group or a C_{1-6} alkoxycarbonyl group), mono or di C_{1-3} alkylamido, C_{1-3} alkylthio, C_{1-3} alkylsulphonyl, C_{1-3} alkylsulphonyloxy, C_{1-3} alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, carbamoyl, mono or di C_{1-3} alkyl carbamoyl, sulphamoyl, acetyl, an aromatic heterocyclic group which is optionally substituted by one or more halo, C_{1-4} alkyl, trifluoromethyl or trifluoromethoxy and a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy, fluoro, benzyl or an amino group $-NR^xR^y$ in which R^x and R^y independently represent H or C_{1-4} alkyl ;

R^3 represents a group of formula $X-Y-NR^5R^6$

in which X is CO or SO_2

and Y is absent or represents NH optionally substituted by a C_{1-3} alkyl group

92
 9/10

an (amino) C_{1-4} alkyl- group in which the amino is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups;

a group $(C_{3-12}\text{cycloalkyl})(CH_2)_g$ - wherein g is 0, 1, 2 or 3 wherein the cycloalkyl is optionally substituted by one or more fluoro, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy;

a group $-(CH_2)_r(\text{phenyl})_s$ in which r is 0, 1, 2, 3 or 4, s is 1 when r is 0 otherwise s is 1 or 2 and the phenyl groups are optionally independently substituted by one or more groups represented by Z;

naphthyl;

anthracenyl;

a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy, fluoro, trifluoromethyl, benzyl or an amino group $-NR^xR^y$ in which R^x and R^y independently represent H or C_{1-4} alkyl ;

1-adamantylmethyl;

a group $-(CH_2)_t$ Het in which t is 0, 1, 2, 3 or 4, and the alkylene chain is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups and Het represents an aromatic heterocyclic group optionally substituted by one, two or three groups selected from a C_{1-5} alkyl group, a C_{1-5} alkoxy group or halo;

or R^5 represents H and R^6 is as defined above;

or R^5 and R^6 together with the nitrogen atom to which they are attached represent a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one nitrogen and optionally one of the following: oxygen, sulphur or an additional nitrogen;

wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy, fluoro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, benzyl, C_{1-6} alkanoyl or an amino group $-NR^xR^y$ in which R^x and R^y independently represent H or C_{1-4} alkyl ;

R^4 represents a group of formula $(CH_2)_nCOOR^7$

in which n is 0, 1, 2, 3 or 4; and R^7 represents a C_{4-12} alkyl group, a C_{3-12} cycloalkyl group or a $(C_{3-12}\text{cycloalkyl})C_{1-3}$ alkyl- group each of which is optionally substituted by one or more of the following: a C_{1-3} alkyl group; fluoro, amino or hydroxy; or

a3

R^7 represents a group $-(CH_2)_a$ phenyl in which a is 0, 1, 2, 3 or 4 and the phenyl group is optionally substituted by one or more groups represented by Z which may be the same or different or

5 R^7 represents a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more of the of the following: oxygen, sulphur or nitrogen; wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, C_{1-3} acyl groups, hydroxy, amino or benzyl; or

10 R^4 represents a group of formula $-(CH_2)_o-O-(CH_2)_p-R^8$ in which o and p independently represent an integer 0, 1, 2, 3 or 4 and each of the alkyl chains is independently optionally substituted by one or more C_{1-6} alkyl groups, C_{1-6} alkoxy groups or hydroxy and R^8 represents a C_{1-12} alkyl group or a C_{1-12} alkoxy group or R^8 represents phenyl optionally independently substituted by one or more Z groups or R^8 represents an aromatic
15 heterocyclic group or a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more of one following: oxygen, sulphur or nitrogen wherein each of these rings is optionally substituted by one or more groups represented by Z which may be the same or different; with the proviso that R^4 is not a C_{1-3} alkoxymethyl group unless R^3 represents a group of formula $X-YNR^5R^6$ in which X is CO and Y is absent and R^5 is H and R^6 is a C_{3-8} cycloalkyl group substituted by one or more fluoro or X is CO and Y is NH and NR^5R^6 together represent a piperidino group substituted by one or more fluoro; or R^8
20 represents a C_{3-8} cycloalkyl group or a C_{3-8} cycloalkenyl group optionally substituted by one or more groups represented by Z which may be the same or different;

25 R^4 represents a C_{4-12} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, hydroxy, or amino; or

R^4 represents a group of formula $-(CH_2)_qR^9$ in which q is 0, 1, 2, 3 or 4 and R^9 represents a C_{3-12} cycloalkyl group, a C_{3-12} cycloalkenyl group, phenyl, an aromatic heterocyclic group or
30 a saturated or partially unsaturated 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more of one following: oxygen, sulphur or nitrogen wherein each of these rings is optionally substituted by one or more groups represented by Z which may be the same or

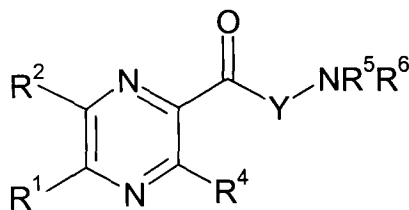
R^4 represents a group of formula $-L^1R^9$ in which L^1 represents a C_{2-6} alkenylene chain optionally substituted by one or more C_{1-4} alkyl groups and R^9 is as previously defined; or

R^4 represents a group of formula $-(CH_2)_m-O-(CO)-R^{10}$ in which m represents an integer 0, 1, 2, 3 or 4, in which R^{10} represents a C_{1-12} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, hydroxy, or amino or R^{10} represents a group of formula $-(CH_2)_qR^9$ in which q and R^9 is as previously described; or

R^4 represents a group of formula $CONR^{11}R^{12}$ in which R^{11} and R^{12} independently represent H or a C_{1-8} alkyl group or a C_{1-8} alkyl group substituted by one or more hydroxy groups provided that at least one of R^{11} and R^{12} is a hydroxy C_{1-8} alkyl group; or

R^4 represents a group of formula $-L^2CN$ in which L^2 represents a C_{1-6} alkylene chain.

2. A compound according to claim 1 represented by formula IIa



IIa

wherein R^1 and R^2 independently represent phenyl optionally independently substituted by halo or pyridyl,

R^4 represents a C_{4-8} alkyl group, a group CH_2OR^8 in which R^8 is a C_{4-8} alkyl group, a group CO_2R^7 in which R^7 represents a C_{4-8} alkyl group,

and Y is represents NH and

R^5 represents H and

R^6 represents perfluorophenyl or phenyl optionally substituted by trifluoromethyl or R^5 and R^6 together with the nitrogen to which they are attached represent piperidino, morpholino or piperazino each of which is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy, fluoro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, benzyl, C_{1-6} alkanoyl or an amino group

ag at

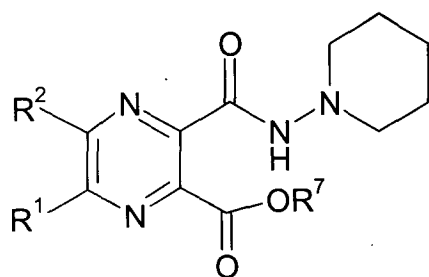
R^5 represents H or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by amino;

R^6 represents tetrahydropyranyl or 4- piperidinyll optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, hydroxy, fluoro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, benzyl, C_{1-6} alkanoyl or an amino group $-NR^xR^y$ in which R^x and R^y independently represent H or C_{1-4} alkyl or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by amino;

or

R^5 and R^6 together with the nitrogen to which they are attached represent piperidino, morpholino or piperazino each of which is optionally substituted by C_{1-3} alkyl or fluoro.

3. A compound according to claim 1 represented by formula IIb

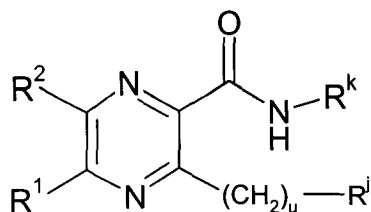


IIb

wherein R^1 and R^2 represent phenyl independently optionally substituted by one or more chloro; and

R^7 represents butyl, *tert*-butyl, cyclohexyl or benzyl.

4. A compound according to claim 1 represented by formula IIc



IIc

wherein R^1 and R^2 represent phenyl independently optionally substituted by one or more chloro or methyl;

u is 0, 1, 2, 3, or 4;

R^j represents triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, oxazinolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, azolactonyl or azetidinyll each of which is optionally substituted by one or more of the following: morpholinyl, piperidinyll,

ab

morpholinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl or a group of formula $\text{CH}(\text{X})\text{R}^{\text{p}}\text{R}^{\text{q}}$ in which X is hydroxy, a C_{1-6} alkoxy group, difluoromethoxy, C_{1-6} alkyl, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, morpholinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl, R^{p} represents hydrogen, a C_{1-6} alkyl group or a C_{3-6} cycloalkyl group and R^{q} represents hydrogen, a C_{1-6} alkyl group or a C_{3-6} cycloalkyl group or R^{j} represents C_{1-6} alkoxy group terminally substituted on carbon by one or more fluoro; and

R^{k} represents piperidino, 4,4-difluorocyclohexyl or C_{3-6} alkyl optionally substituted by hydroxy.

5. A compound according to claim 4 in which R^1 and R^2 represent phenyl independently optionally substituted by one or more chloro or methyl;

R^{j} represents triazolyl or tetrazolyl each of which is optionally substituted by one or more of the following: a C_{1-3} alkylthio group, a C_{3-6} cycloalkyl group or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more of the following: C_{1-3} alkoxy, hydroxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, morpholinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl or a group of formula $\text{CH}(\text{X})\text{R}^{\text{p}}\text{R}^{\text{q}}$ in which X is hydroxy, difluoromethoxy, C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, morpholinyl, piperidiyl or pyrrolidinyl, R^{p} represents hydrogen, a C_{1-6} alkyl group or a C_{3-6} cycloalkyl group and R^{q} represents hydrogen, a C_{1-6} alkyl group or a C_{3-6} cycloalkyl group or R^{j} represents C_{1-6} alkoxy group terminally substituted on carbon by one or more fluoro; and u is 0 or 1; and

R^{k} represents piperidino, 4,4-difluorocyclohexyl or C_{3-6} alkyl optionally substituted by hydroxy.

6. A compound selected from one or more of the following:

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate; cyclohexyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

benzyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({[cis-2-hydroxycyclohexyl]amino}carbonyl)-pyrazine-2-carboxylate;

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({[trans-2-hydroxycyclohexyl]amino}carbonyl)-pyrazine-2-carboxylate;

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]hydrazino}carbonyl)-

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-({2-[4-(tert-butylhydrazino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

3-(tert-butoxymethyl)-5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyclohexylidenemethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-

5 carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(cyanomethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(1-methoxyethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{{(2-hydroxy-1-methylethyl)amino}carbonyl}-pyrazine-2-carboxylate;

10 tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{{(4,4-difluorocyclohexyl)amino}carbonyl}pyrazine-2-carboxylate;

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(pentylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{{(1-ethylpropyl)amino}carbonyl}pyrazine-2-carboxylate;

15 tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{{(4,4-difluoropiperidin-1-yl)amino}carbonyl}-pyrazine-2-carboxylate;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-yl-3-[(4-propyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{{[4-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]methyl}-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

20 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{{[5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]methyl}-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

tert-butyl {[1-({5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazin-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl} carbamate;

25 tert-butyl {[1-({5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazin-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methyl} carbamate;

3-{{[4-(aminomethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]methyl}-5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

3-{{[5-(aminomethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]methyl}-5,6-bis(4-chlorophenyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

30 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(phenoxymethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-(piperidin-1-ylmethyl)-N-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)- 3- [(cyclohexyloxy)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)- *N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-piperidin-1-ylpyrazine-2,3 - dicarboxamide;

5 5,6-bis(4-chlorophenyl)- *N*-(3-hydroxybutyl)-*N'*-piperidin-1-ylpyrazine-2,3 - dicarboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)- *N*-(3-hydroxypropyl)-*N'*-piperidin-1-ylpyrazine-2,3 - dicarboxamide;

Tert-butyl 5,6-bis(4-methylphenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

5,6-bis(4-methylphenyl)-*N*-piperidin-1-yl -3 -(1*H*-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-methylphenyl)-*N*-piperidin-1-yl -3 -(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

15 5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl -3 -(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(1*H*-tetrazol-1-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(2-methoxyethoxy)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

25 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-cyclopropyl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-cyclopropyl-1*H*-tetrazol-1-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-methyl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-methyl-1*H*-tetrazol-1-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

tert-butyl 6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

tert-butyl 5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)-3-[(piperidin-1-ylamino)carbonyl]pyrazine-2-carboxylate;

5 6-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylphenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5-(4-chlorophenyl)-6-(4-methylphenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

tert-butyl 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-{[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]-carbonyl}pyrazine-10 2-carboxylate;

5,6-bis-(4-chloro-phenyl)-3-propoxy-pyrazine-2-carboxylic acid piperidin-1-ylamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(2*H*-tetrazol-5-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-(1*H*-tetrazol-5-yl)pyrazine-2-carboxamide;

15 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-morpholin-4-yl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(5-morpholin-4-yl-1*H*-tetrazol-1-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-[(5-pyrrolidin-1-yl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-3-[(5-pyrrolidin-1-yl-1*H*-tetrazol-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[[5-(methylthio)-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

25 5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[[5-(methylthio)-1*H*-tetrazol-1-yl)methyl]-*N*-piperidin-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-[[4-fluorobenzyl)oxy]methyl]pyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]-*N*-piperidine-1-ylpyrazine-2-carboxamide;

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]pyrazine-2-carboxamide; or

5,6-bis(4-chlorophenyl)-*N*-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-3-(methoxymethyl)pyrazine-2-



7. A compound of formula I as claimed in any previous claim for use as a medicament.

8. A pharmaceutical formulation comprising a compound of formula I, as defined in any
5 one of claims 1 to 6 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

9. Use of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 6 in the
preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of obesity, psychiatric
disorders such as psychotic disorders, schizophrenia and bipolar disorders, anxiety, anxio-
10 depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, obsessive-
compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders, epilepsy, and related
conditions, and neurological disorders such as dementia, neurological disorders,
Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, immune,
cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases related to the
15 respiratory and gastrointestinal systems, and extended abuse, addiction and/or relapse
indications.

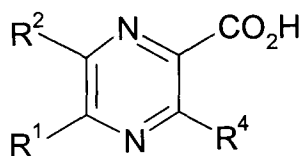
10. A method of treating obesity, psychiatric disorders, psychotic disorders, schizophrenia
and bipolar disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders,
20 memory disorders, obsessive-compulsive disorders, anorexia, bulimia, attention disorders,
epilepsy, and related conditions, neurological disorders, neurological disorders, Parkinson's
Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, immune, cardiovascular,
reproductive and endocrine disorders, septic shock, diseases related to the respiratory and
gastrointestinal system, and extended abuse, addiction and/or relapse indications,
25 comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula
I according to claim 1 to a patient in need thereof.

11. A compound as defined in any one of claims 1 to 6 for use in the treatment of obesity.

30 12. A compound as defined in any one of claims 1 to 6 in combination with another
pharmaceutically active compound.

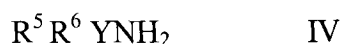
13. A process to prepare a compound of formula I according to claim 1 comprising
a) reacting a compound of formula III

101



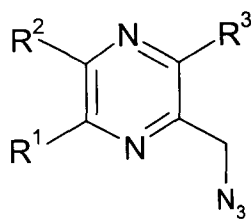
III

in which R^1 , R^2 and R^4 are as previously defined with an amine of formula IV



in which Y, R^5 and R^6 are as previously defined in a solvent, in the presence of a coupling agent and optionally in the presence of a base at a temperature in the range of -25°C to 150°C to give compounds of formula I in which R^1 , R^2 and R^4 are as previously defined and R^3 is COYNR^5R^6 as previously defined, or

b) reacting an azide of formula XI



XI

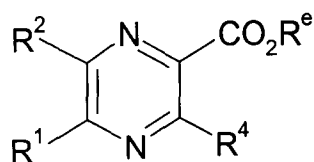
in which R^1 , R^2 and R^3 are as previously defined with an acetylene of formula XII



XII

in which Z is as previously defined in an inert solvent and optionally in the presence of a catalyst at a temperature in the range of -25°C to 150°C to give compounds of formula I in which R^1 , R^2 and R^3 are as previously defined and R^4 represents a group $\text{CH}_2(1\text{H-}1,2,3\text{-triazol-}1\text{-yl})$ in which the triazole is optionally substituted on carbon by Z ; or

c) reacting a compound of formula XIV



XIV

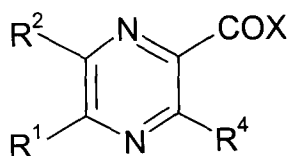
in which R^1 , R^2 and R^4 are as previously defined and R^e represents an alkyl group with an

OK 102

or a salt thereof in which Y, R^5 and R^6 are as previously defined in a solvent in the presence of a coupling agent and optionally in an inert atmosphere at a temperature in the range of -25°C to 150°C to give compounds of formula I in which R^1 , R^2 and R^4 are as previously defined and R^3 is COYNR^5R^6 ; or

5

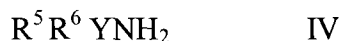
d) reacting a compound of formula XV



XV

in which R^1 , R^2 and R^4 are as previously defined and X represents a leaving group with an amine of formula IV

10

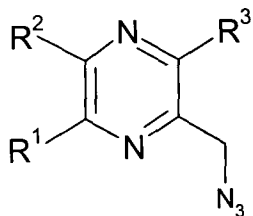


or a salt thereof in which Y, R^5 and R^6 are as previously defined in a solvent optionally in the presence of a base at a temperature in the range of -25°C to 150°C to give compounds of formula I in which R^1 , R^2 and R^4 are as previously defined and R^3 is COYNR^5R^6 ; or

15

d) de-protecting compounds of formula I, in which one or more groups is protected, to give a compounds of formula I.

14. A compound of formula XI



XI

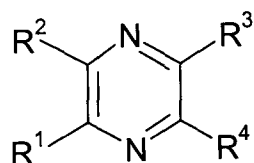
20 in which R^1 , R^2 and R^3 are as previously defined.

103

ABSTRACT

The present invention relates to certain 3-substituted-4,5-diarylpyrazine-2-carboxamides compounds of formula I

5



I

and processes for preparing such compounds, their use in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

10

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual

Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
23 de diciembre de 2004 (23.12.2004)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2004/111034 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 401/12

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/SE2004/000970

(22) Fecha de Presentación Internacional:
16 de junio de 2004 (16.06.2004)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0314057.1 18 de junio de 2003 (18.06.2003) GB

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con
excepción de US): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151
85 Södertälje (SE)

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
CHENG, Leifeng [GB/SE]; AstraZeneca R & D
Möln dal, S-431 83 Möln dal (SE).

(74) Agentes: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección disponible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

— en cuanto al derecho del solicitante de solicitar y
que se le conceda una patente (Regla 4.17(ii))
para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG)

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda
— antes del vencimiento del tiempo límite para
modificar las reivindicaciones y para volverse a
publicar en el caso de recibo de modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas,
remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición
regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE 3-SUSTITUIDA 5,6-DIARILPIRAZIN-2-CARBOXAMIDA Y -2-SULFONAMIDA COMO
MODULADORES DE CB₁

(57) Extracto: La presente invención se refiere a derivados de 3-sustituida 5,6-diarilpirazin-2-carboxamida y -2-
sulfonamida y a procesos para preparar tales compuestos, su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos

2004/111034 A1

AGENTES TERAPÉUTICOS

Campo de la invención

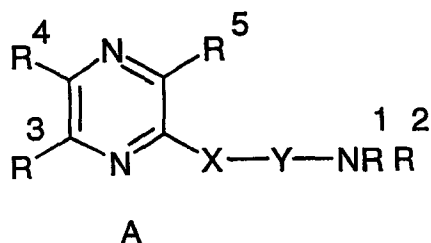
La presente invención se refiere a ciertos compuestos de 3-sustituidas-4,5-diarilpirazin-2-carboxamidas de fórmula I, con procesos para preparar tales compuestos, con su uso en el tratamiento de la obesidad, trastornos psiquiátricos y neurológicos, con métodos para su uso terapéutico y con composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

Se sabe que ciertos moduladores CB₁ (conocidos como antagonistas o agonistas inversos) son útiles en el tratamiento de la obesidad, trastornos psiquiátricos y neurológicos (WO01/70700 y EP 656354). Sin embargo, existe una necesidad de moduladores CB₁ con propiedades fisicoquímicas mejoradas y/o propiedades de metabolismo y farmacocinética del medicamento (DMPK) y/o propiedades farmacodinámicas.

Se ha informado que las pirazinacarboxamidas poseen propiedades antitrombóticas (WO 92/ 02513). Los compuestos divulgados en este documento se excluyen de las reivindicaciones de compuestos de la presente invención. Ácido 5,6-difenil-2-pirazinacarboxílico se divulga en CH 458 361.

La solicitud co-pendiente PCT/GB02/05742 divulga compuestos de la fórmula general (A)



cristalinas, en la cual

R^1 y R^2 independientemente representan:

un grupo C_{1-6} alquilo;

un grupo (amino) C_{1-4} alquilo en el cual el amino se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo;

un grupo C_{3-15} carbocíclico no aromático, sustituido de manera opcional;

un grupo (C_{3-12} cicloalquil) C_{1-3} alquilo;

un grupo $-(CH_2)_r(fenil)_s$ en el cual r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0, de lo contrario s es 1 ó 2 y los grupos fenilo se sustituyen independientemente de manera opcional por uno, dos o tres grupos representados por Z;

naftilo;

antraceno;

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional en donde el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo o bencilo;

1-adamantilmetilo;

un grupo $-(CH_2)_t$ Het en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilo se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un heterociclo aromático sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-5} alquilo, un grupo C_{1-5} alcoxi o halo;

o R^1 representa H y R^2 es como se define más arriba;

o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo o bencilo;

X es CO ó SO_2 ;

Y está ausente o representa NH sustituido en forma opcional por un grupo C_{1-3} alquilo;

R^3 y R^4 independientemente representan fenilo, tienilo o piridilo, cada uno

representados por Z;

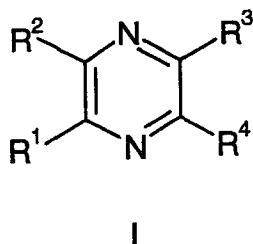
Z representa un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoxi, hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono o di C₁₋₃alquilamino, mono o di C₁₋₃alquilamido, C₁₋₃alquilsulfonilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C₁₋₃alquilcarbamoilo, sulfamoilo y acetilo; y

R⁵ es H, un grupo C₁₋₃alquilo, un grupo C₁₋₃alcoximetilo, trifluorometilo, un grupo hidroxilC₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C₁₋₃alquilcarbamoilo, acetilo, o hidrazinocarbonilo de fórmula -CONHNR^aR^b en donde R^a y R^b son como se definen previamente para R¹ y R² respectivamente;

con la salvedad que cuando R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, representan 4-metilpiperazin-1-ilo o R¹ representa H y R² representa metilo o 1-bencilpiperidin-4-ilo; X es CO; Y está ausente y R⁵ es H; luego R³ y R⁴ no representan ambos 4-metoxifenilo; y su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos y nerviosos.

Descripción de la invención

La invención se relaciona con un compuesto de la fórmula general (I)



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la cual

R¹ y R² independientemente representan fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye independientemente de manera opcional por uno o

Z representa un grupo C₁₋₈alquilo sustituido de manera opcional por uno o más hidroxí; un grupo C₁₋₆alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro; un grupo C₃₋₈cicloalquilo; un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o por un grupo NR¹⁰R¹¹ (en el cual R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente hidrógeno, un grupo C₁₋₆alquilo, un grupo C₁₋₆alcanoilo o un grupo C₁₋₆alcoxycarbonilo), o Z representa un grupo C₃₋₈cicloalquilo, un grupo C₁₋₆alcoxi (sustituido de manera opcional por uno o más fluoro), hidroxí, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfonilo, nitro, un grupo NR¹⁰R¹¹ (en el cual R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente hidrógeno, un grupo C₁₋₆alquilo, un grupo C₁₋₆alcanoilo o un grupo C₁₋₆alcoxycarbonilo), mono o di C₁₋₃alquilamido, C₁₋₃alquiltio, C₁₋₃alquilsulfonilo, C₁₋₃alquilsulfonilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo, carboxí, ciano, carbamoilo, mono o di C₁₋₃alquilcarbamoilo, sulfamoilo, acetilo, un grupo heterocíclico aromático que se sustituye de manera opcional por uno o más halo, C₁₋₄alquilo, trifluorometilo o trifluorometoxí y un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C₁₋₃alquilo, hidroxí, fluoro, bencilo o un grupo amino -NR^xR^y en el cual R^x y R^y representan independientemente H ó C₁₋₄alquilo;

R³ representa un grupo de fórmula X-Y-NR⁵R⁶

En la cual X es CO ó SO₂

y Y está ausente o representa NH sustituido de manera opcional por un grupo C₁₋₃alquilo;

y R⁵ y R⁶ representan independientemente:

un grupo C₁₋₆alquilo sustituido de manera opcional por uno o más hidroxí;

un grupo (amino)C₁₋₄alquil-, en el cual el amino se sustituye de manera

109

un grupo $(C_{3-12}\text{cicloalquil})(CH_2)_g-$, en donde g es 0, 1, 2 ó 3 en donde el cicloalquilo se sustituye de manera opcional por uno o más fluoro, hidroxí, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

un grupo $-(CH_2)_r(\text{fenil})_s$, en el cual r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0, de lo contrario s es 1 ó 2 y los grupos fenilo se sustituyen independientemente de manera opcional por uno o más grupos representados por Z;

naftilo;

antraceno;

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxí, fluoro, trifluorometilo, bencilo o un grupo amino $-NR^xR^y$ en el cual R^x y R^y representan independientemente H ó C_{1-4} alquilo;

1-adamantilmetilo;

un grupo $-(CH_2)_t\text{Het}$ en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilenos se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un grupo heterocíclico sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-5} alquilo, un grupo C_{1-5} alcoxi o halo;

ó R^5 representa H y R^6 es como se define más arriba;

ó R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno, al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxí, fluoro, trifluorometilo, trifluorometoxi, bencilo, C_{1-6} alcanoilo o un grupo amino $-NR^xR^y$, en el cual R^x y R^y representan independientemente H ó C_{1-4} alquilo;

R^4 representa un grupo de fórmula $(CH_2)_nCOOR^7$

C₃₋₁₂cicloalquilo o un grupo (C₃₋₁₂cicloalquil)C₁₋₃alquil-, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₆alquilo; fluoro, amino o hidroxilo, o R⁷ representa un grupo - (CH₂)_afenilo, en el cual a es 0, 1, 2, 3 ó 4 y el grupo fenilo se sustituye de manera opcional por uno o más grupos representados por Z, los cuales pueden ser los mismos o diferentes o

R⁷ representa un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más de los siguientes: oxígeno, azufre o nitrógeno; en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C₁₋₃alquilo, grupos C₁₋₃acilo, hidroxilo, amino o bencilo; o

R⁴ representa un grupo de fórmula -(CH₂)_o-O-(CH₂)_p- R⁸ en el cual o y p representan independientemente un entero 0, 1, 2, 3 ó 4 y cada una de las cadenas alquilo se sustituye independientemente de manera opcional por uno o más grupos C₁₋₆alquilo, grupos C₁₋₆alcoxi o hidroxilo y R⁸ representa un grupo C₁₋₁₂alquilo o un grupo C₁₋₁₂alcoxi ó R⁸ representa fenilo sustituido independientemente de manera opcional por uno o más grupos, Z ó R⁸ representa un grupo heterocíclico aromático o un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene uno o más de los siguientes: oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada uno de estos anillos se sustituye de manera opcional por uno o más grupos representados por Z, los cuales pueden ser los mismos o diferentes; con la condición que R⁴ no es un grupo C₁₋₃alcoximetilo a menos que R³ represente un grupo de fórmula X-YNR⁵R⁶, en la cual X es CO y Y está ausente y R⁵ es H y R⁶ es un grupo C₃₋₈ cicloalquilo sustituido por uno o más fluoro ó X es CO y Y es NH y NR⁵R⁶ conjuntamente representan un grupo piperidino sustituido por uno o más fluoro; ó R⁸ representa un grupo C₃₋₈cicloalquilo o un grupo C₃₋₈cicloalqueno sustituido de manera opcional por uno o más grupos representados por Z, los cuales pueden ser los mismos o diferentes;

R⁴ representa un grupo C₄₋₁₂alquilo sustituido de manera opcional por uno o

R^4 representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_qR^9$ en el cual q es 0, 1, 2, 3 ó 4 y R^9 representa un grupo C_{3-12} cicloalquilo, un grupo C_{3-12} cicloalquenilo, fenilo, un grupo heterocíclico aromático o un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene uno o más de los siguientes: oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada uno de estos anillos se sustituye de manera opcional por uno o más grupos representados por Z , los cuales pueden ser los mismos o diferentes; o

R^4 representa un grupo de fórmula $-L^1R^9$ en la cual L^1 representa una cadena C_{2-6} alquenileno sustituida de manera opcional por uno o más grupos C_{1-4} alquilo y R^9 es como se define anteriormente; o

R^4 representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_m-O-(CO)-R^{10}$ en la cual m representa un entero 0, 1, 2, 3 ó 4, en la cual R^{10} representa un grupo C_{1-12} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, hidroxilo, o amino o R^{10} representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_qR^9$ en la cual q y R^9 es como se describe anteriormente; o

R^4 representa un grupo de fórmula $CONR^{11}R^{12}$ en la cual R^{11} y R^{12} representan independientemente H o un grupo C_{1-8} alquilo o un grupo C_{1-8} alquilo sustituido por uno o más grupos, con la condición que por lo menos uno de R^{11} y R^{12} sea un grupo hidroxilalquilo; o

R^4 representa un grupo de fórmula $-L^2CN$ en la cual L^2 representa una cadena C_{1-6} alquileno.

De acuerdo con una incorporación de la presente invención, R^1 y R^2 independientemente representan fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye independientemente de manera opcional por uno o más grupos representados por Z ;

116 112

Z representa un grupo C₁₋₈alquilo, un grupo C₁₋₆alcoxi, hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, mono o di C₁₋₃alquilamido, C₁₋₃alquilsulfonilo, C₁₋₃alquilsulfonilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C₁₋₃alquilcarbamoilo, sulfamoilo, acetilo, un grupo heterocíclico aromático que se sustituye de manera opcional por uno o más halo, C₁₋₄alquilo, trifluorometilo o trifluorometoxi y un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C₁₋₃alquilo, hidroxilo, fluoro, bencilo o un grupo amino -NR^xR^y, en el cual R^x y R^y representan independientemente H ó C₁₋₄alquilo;

R³ representa un grupo de fórmula X-Y-NR⁵R⁶

en la cual X es CO ó SO₂

y Y está ausente o representa NH sustituido de manera opcional por un grupo C₁₋₃alquilo

y R⁵ y R⁶ representan independientemente:

un grupo C₁₋₆alquilo;

un grupo (amino)C₁₋₄alquil-, en el cual el amino se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C₁₋₃alquilo;

un grupo (C₃₋₁₂cicloalquil)(CH₂)_g-, en donde g es 0, 1, 2 ó 3 en donde el cicloalquilo se sustituye de manera opcional por uno o más fluoro, hidroxilo, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

un grupo -(CH₂)_r(fenil)_s, en el cual r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0, de lo contrario s es 1 ó 2 y los grupos fenilo se sustituyen independientemente de manera opcional por uno o más grupos representados por Z;

naftilo;

antraceno;

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o

uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro, trifluorometilo, bencilo o un grupo amino $-NR^xR^y$, en el cual R^x y R^y representan independientemente H ó C_{1-4} alquilo;

1 -adamantilmetilo;

un grupo $-(CH_2)_t$ Het en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilenos se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un grupo heterocíclico sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo C_{1-5} alquilo, un grupo C_{1-5} alcoxi o halo;

ó R^5 representa H y R^6 es como se define más arriba;

ó R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno, al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro, trifluorometilo, trifluorometoxi, bencilo, C_{1-6} alcanoilo o un grupo amino $-NR^xR^y$, en el cual R^x y R^y representan independientemente H ó C_{1-4} alquilo;

R^4 representa un grupo de fórmula $(CH_2)_nCOOR^7$ en la cual n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R^7 representa un grupo C_{4-12} alquilo, un grupo C_{3-12} cicloalquilo o un grupo $(C_{3-12}$ cicloalquil) C_{1-3} alquil-, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo C_{1-6} alquilo; fluoro, amino o hidroxilo, o

R^7 representa un grupo $-(CH_2)_a$ fenilo en el cual a es 0, 1, 2, 3 ó 4 y el grupo fenilo se sustituye de manera opcional por uno o más grupos representados por Z, los cuales pueden ser los mismos o diferentes o

R^7 representa un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene uno o más de los siguientes: oxígeno,

opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, grupos C_{1-3} acilo, hidroxilo, amino o bencilo; o

R^4 representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_o-O-(CH_2)_p-R^8$ en la cual o y p representan independientemente un entero 0, 1, 2, 3 ó 4 y R^8 representa un grupo C_{1-12} alquilo, con la condición que R^4 no sea un grupo C_{1-3} alcoximetilo, o R^8 representa fenilo sustituido independientemente de manera opcional por uno o más grupos Z ó R^8 representa un grupo heterocíclico aromático o un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene uno o más de los siguientes: oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada uno de estos anillos se sustituye de manera opcional por uno o más grupos representados por Z , los cuales pueden ser los mismos o diferentes;

R^4 representa un grupo C_{4-12} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, hidroxilo, o amino; o

R^4 representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_qR^9$, en la cual q es 0, 1, 2, 3 ó 4 y R^9 representa un grupo C_{3-12} cicloalquilo, fenilo, un grupo heterocíclico aromático o un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene uno o más de los siguientes: oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada uno de estos anillos se sustituye de manera opcional por uno o más grupos representados por Z , los cuales pueden ser los mismos o diferentes; o

R^4 representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_m-O-(CO)-R^{10}$ en la cual m representa un entero 0, 1, 2, 3 ó 4, en la cual R^{10} representa un grupo C_{1-12} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, hidroxilo, o amino ó R^{10} representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_qR^9$, en la cual q y R^9 son como se describe anteriormente.

estos sustituyentes se seleccionan independientemente y pueden ser los mismos o diferentes.

El término grupo heterocíclico aromático significa un anillo monocíclico aromático de 5, 6, ó 7 miembros o un anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros, con hasta cinco heteroátomos de anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Grupos heterocíclicos aromáticos apropiados incluyen, por ejemplo furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo o naftiridinilo, preferiblemente furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo ó 1,3,5-triazenilo y, más preferiblemente, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo o piridilo.

Grupos heterocíclicos apropiados, de 5 a 8 miembros, saturados o parcialmente insaturados, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre incluyen, por ejemplo oxirano, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, 2,3-dihidro-1,3-tiazolilo, 1,3-tiazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydro-1,4-tiazinilo, 1-oxotetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahydropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahydropirimidinilo, preferiblemente tetrahydrofurano, tetrahydropirano, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo, más preferiblemente tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolino, piperidino, piperidin-4-ilo o piperazin-1-ilo.

fórmula I. Se entenderá que tales valores pueden usarse, donde se estime apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas más arriba o más adelante en el texto.

En un grupo particular de compuestos de fórmula I, R^1 y R^2 representan fenilo independientemente sustituido de manera opcional por uno o más cloro o metilo.

En otro grupo particular de compuestos de fórmula I, R^3 representa $CONHR^k$, en el cual R^k representa piperidino, 4,4-difluorociclohexilo o C_{3-6} alquilo sustituido de manera opcional por hidroxilo.

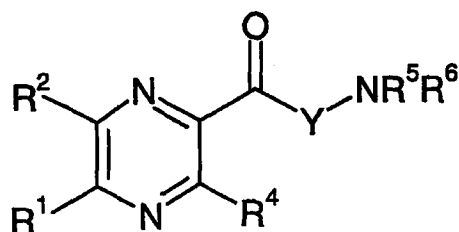
En un grupo particular adicional de compuestos de fórmula I, R^j representa triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxazinolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, azolactonilo o azetidino, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, un grupo C_{1-3} alquiltio, un grupo C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-3} alcoxi, hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, o un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: C_{1-3} alcoxi, hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo o un grupo de fórmula $CH(X)R^pR^q$ en el cual X es hidroxilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, difluorometoxi, C_{1-6} alquilo, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, R^p representa hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{3-6} cicloalquilo y R^q representa hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{3-6} cicloalquilo o R^j representa un grupo C_{1-6} alcoxi sustituido terminalmente en carbono por uno o más. Particularmente u es 1.

Particularmente R^j representa triazolilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, un grupo C_{1-3} alquiltio, un grupo C_{3-6} cicloalquilo o un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de

C₁₋₆alquilamino, di(C₁₋₆alquil)amino, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo o un grupo de fórmula CH(X)R^pR^q en la cual X es hidroxí, difluorometoxi, C₁₋₆alquilo, amino, C₁₋₆alquilamino, di(C₁₋₆alquil)amino, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo.

Particularmente R^j representa tetrazolilo, sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, un grupo C₁₋₃alquiltio, un grupo C₃₋₆cicloalquilo o un grupo C₁₋₆alquilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: C₁₋₃alcoxi, hidroxí, amino, C₁₋₆alquilamino, di(C₁₋₆alquil)amino, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo o un grupo de fórmula CH(X)R^pR^q, en la cual X es hidroxí, difluorometoxi, C₁₋₆alquilo, amino, C₁₋₆alquilamino, di(C₁₋₆alquil)amino, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo.

Un grupo particular de compuestos de fórmula I se representa por fórmula IIa



IIa

en donde R¹ y R² independientemente representan fenilo sustituido independientemente de manera opcional por halo o piridilo,

R⁴ representa un grupo C₄₋₈alquilo, un grupo CH₂OR⁸ en el cual R⁸ es un grupo C₄₋₈alquilo, un grupo CO₂R⁷ en el cual R⁷ representa un grupo C₄₋₈alquilo,

y Y representa NH y

R⁵ representa H y

R^6 representa perfluorofenilo o fenilo sustituido de manera opcional por trifluorometilo ó R^5 y R^6 junto con el nitrógeno al cual se unen representan piperidino, morfolino o piperazino cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro, trifluorometilo, trifluorometoxi, bencilo, C_{1-6} alcanoilo o un grupo amino - NR^xR^y , en el cual R^x y R^y representan independientemente H ó C_{1-4} alquilo;

ó Y está ausente y

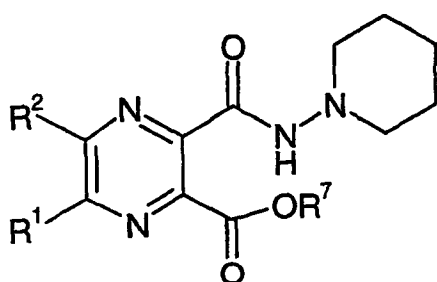
R^5 representa H ó un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por amino;

R^6 representa tetrahidropirranilo ó 4-piperidinilo sustituido de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro, trifluorometilo, trifluorometoxi, bencilo, C_{1-6} alcanoil o un grupo amino - NR^xR^y , en el cual R^x y R^y representan independientemente H ó C_{1-4} alquilo o un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por amino;

o

R^5 y R^6 junto con el nitrógeno al cual se unen representan piperidino, morfolino o piperazino, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por C_{1-3} alquilo o fluoro.

Un segundo grupo particular de compuestos de fórmula I se representa por fórmula IIb

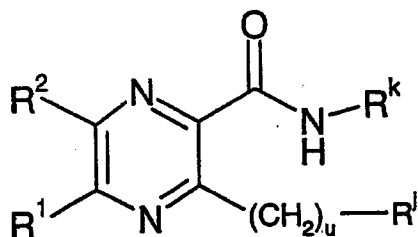


IIb

manera opcional por uno o más cloro; y

R^7 representa butilo, *tert*-butilo, ciclohexilo o bencilo.

Un tercer grupo particular de compuestos de fórmula I se representa por fórmula IIc



IIc

en donde R^1 y R^2 representan fenilo independientemente sustituido de manera opcional por uno o más cloro o metilo;

u es 0, 1, 2, 3, ó 4;

R^j representa triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxazinolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, azolactonilo o azetidinilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, un grupo C_{1-3} alquiltio, un grupo C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-3} alcoxi, hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilamino, $di(C_{1-6}$ alquil)amino, o un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: C_{1-3} alcoxi, hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilamino, $di(C_{1-6}$ alquil)amino, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo o un grupo de fórmula $CH(X)R^pR^q$, en la cual X es hidroxilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, difluorometoxi, C_{1-6} alquil, amino, C_{1-6} alquilamino, $di(C_{1-6}$ alquil)amino, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, R^p representa hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{3-6} cicloalquilo y R^q representa hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{3-6} cicloalquilo o R^j representa un grupo C_{1-6} alcoxi sustituido terminalmente en carbono por uno o más fluoro; y

R^k representa piperidino, 4,4-difluorociclohexilo o C_{3-6} alquilo sustituido de manera opcional por hidroxilo

120

en un grupo particular de compuestos de fórmula IIc, R^1 y R^2 representan fenilo independientemente sustituido de manera opcional por uno o más cloro o metilo;

R^j representa triazolilo o tetrazolilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo C_{1-3} alquiltio, un grupo C_{3-6} cicloalquilo o un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: C_{1-3} alcoxi, hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo o un grupo de fórmula $CH(X)R^pR^q$, en la cual X es hidroxilo, difluorometoxi, C_{1-6} alquilo, amino C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, R^p representa hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{3-6} cicloalquilo y R^q representa hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{3-6} cicloalquilo o R^j representa un grupo C_{1-6} alcoxi sustituido terminalmente en carbono por uno o más fluoro; y u es 0 ó 1; y

R^k representa piperidino, 4,4-difluorociclohexilo o C_{3-6} alquilo sustituido de manera opcional por hidroxilo.

"Sal farmacéuticamente aceptable", donde tales sales son posibles, incluye tanto sales de adición de ácido como sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Donde sea posible, todos los tautómeros se incluyen en el ámbito de la invención.

A todo lo largo de la especificación y las reivindicaciones anexas, una fórmula química dada o nombre abarcarán todos sus estereoisómeros e isómeros ópticos y racematos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, en donde existen tales isómeros y enantiómeros, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Los isómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, verbigracia, cromatografía o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros pueden aislarse mediante separación de racemato, por ejemplo mediante

aislarse mediante separación de mezclas de isómero, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, HPLC o cromatografía de destello. Alternativamente los estereoisómeros pueden elaborarse mediante síntesis quiral de materiales de partida quirales bajo condiciones que no causen racemización o epimerización, o por derivación, con un reactivo quiral. Todos los estereoisómeros se incluyen en el ámbito de la invención.

Las siguientes definiciones se aplicarán a todo lo largo de la especificación y las reivindicaciones anexas.

A menos que se establezca o indique lo contrario, el término "alquilo" denota un grupo alquilo recto o ramificado. Ejemplos de tal alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo terciario.

A menos que se establezca o indique lo contrario, el término "alcoxi" denota un grupo O-alquilo, en donde alquilo es como se define más arriba.

A menos que se establezca o indique lo contrario, el término "halógeno" significará flúor, cloro, bromo o yodo.

Compuestos específicos de la invención son uno o más de los siguientes:

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato;

butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato;

ciclohexil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil] pirazin-2-carboxilato;

bencil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-

tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-({[cis-2-hidroxiciclohexilo]amino}
carbonil)-pirazin-2-carboxilato;
tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-({[trans-2-hidroxiciclohexilo]amino}
carbonil)-pirazin-2-carboxilato;
tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-({2-[4-(trifluorometil)fenil]hidrazino}
carbonil)-pirazin-2-carboxilato;
tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(morfolin-4-ilamino)carbonil] pirazin-2-
carboxilato;
tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-({2-[4-(*tert*-butilhidrazino}carbonil)
pirazin-2-carboxilato;
3-(*tert*-butoximetil)-5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-
carboxamida;
5,6-bis(4-clorofenil)-3-(ciclohexilidenmetil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-
carboxamida;
5,6-bis(4-clorofenil)-3-(cianometil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;
5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1-metoxietil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-
carboxamida
tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{{(2-hidroxi-1-metiletil)amino} carbonil}-
pirazin-2-carboxilato;
tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{{(4,4-difluorociclohexilo)amino}carbonil}
pirazin-2-carboxilato;
tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(pentilamino)carbonil]pirazin-2-
carboxilato;
tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{{(1-etilpropil)amino}carbonil}pirazin-2-
carboxilato;
tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{{(4,4-difluoropiperidin-1-il)amino}
carbonil}-pirazin-2-carboxilato;
5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-il-3-[(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)
metil]pirazin-2-carboxamida;
5,6-bis(4-clorofenil)-3-{{[4-(1-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-N-
piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;
tert-butil {[1-({5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]
pirazin-2-il}metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}carbamato;
tert-butil {[1-({5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-
ilamino)carbonil]pirazin-2-il}metil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]metil}carbamato;
3-{[4-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-5,6-bis(4-clorofenil)-N-
piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;
3-{[5-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-5,6-bis(4-clorofenil)-N-
piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;
5,6-bis(4-clorofenil)-3-(fenoximetil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;
5,6-bis(4-clorofenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-
carboxamida;
5,6-bis(4-clorofenil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-
carboxamida;
5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohex-2-en-1-iloxi)metil]-N-piperidin-1-
ilpirazin-2-carboxamida;
5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohexilooxi)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-
carboxamida;
5,6-bis(4-clorofenil)-N-(2-hidroxietyl)-N-piperidin-1-ilpirazin-2,3-
dicarboxamida;
5,6-bis(4-clorofenil)-N-(3-hidroxietyl)-N'-piperidin-1-ilpirazin-2,3-
dicarboxamida;
5,6-bis(4-clorofenil)-N-(3-hidroxietyl)-N'-piperidin-1-ilpirazin-2,3-
dicarboxamida;
tert-butil 5,6-bis(4-metilfenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-
carboxilato;
5,6-bis(4-metilfenil)-N-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil)pirazin-2-
carboxamida;
5,6-bis(4-metilfenil)-N-piperidin-1-il-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-
carboxamida;
5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-il-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-

2A

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(4,4-difluorociclohexilo)-3-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(2-metoxietoxi)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-ciclopropil-2*H*-tetrazol-2-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-ciclopropil-1*H*-tetrazol-1-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

terc-butil 6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato;

terc-butil 5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato;

6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-*N*-piperidin-1-il-3-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;

5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)-*N*-piperidin-1-il-3-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]-carbonil}pirazin-2-carboxilato;

piperidin-1-ilamida de ácido 5,6-bis-(4-cloro-fenil)-3-propoxi-pirazin-2-carboxílico;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)pirazin-2-carboxamida

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-(1*H*-tetrazol-5-il)pirazin-2-

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-morfolin-4-il-2*H*-tetrazol-2-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-morfolin-4-il-1*H*-tetrazol-1-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-[(5-pirrolidin-1-il-2*H*-tetrazol-2-il)metil]pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-[(5-pirrolidin-1-il-1*H*-tetrazol-1-il)metil]pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[5-(metiltio)-2*H*-tetrazol-2-il]metil}-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[5-(metiltio)-1*H*-tetrazol-1-il]metil}-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(4,4-difluorociclohexilo)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(4,4-difluorociclohexilo)-3-{[(4-fluprobencil)oxi]metil}pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(4,4-difluorociclohexilo)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]pirazin-2-carboxamida; o

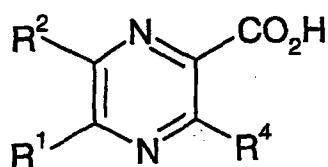
5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxamida

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Métodos de preparación

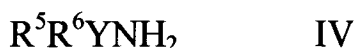
Los compuestos de la invención pueden prepararse como se describe a continuación de acuerdo con cualquiera de los siguientes métodos. No obstante, la invención no se limita a estos métodos; los compuestos pueden prepararse también como se describe para compuestos estructuralmente relacionados en el arte previo.

Compuestos de fórmula I en el cual R^1 , R^2 y R^4 son como se definen previamente y R^3 es COYNR^5R^6 como se define previamente pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III



III

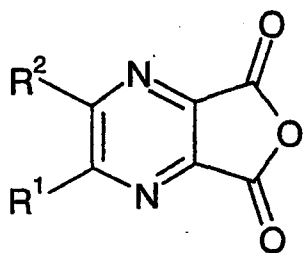
en la cual R^1 , R^2 y R^4 son como se define previamente con una amina de fórmula IV



IV

en la cual Y, R^5 y R^6 son como se definen anteriormente en un disolvente, por ejemplo diclorometano, en la presencia de agente de acoplamiento, por ejemplo hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio o por ejemplo una carbodimida, por ejemplo, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y de manera opcional en la presencia de una base, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina o trietilamina, a una temperatura en el margen de -25°C a 150°C .

Compuestos de fórmula III pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V



V

en el cual R^1 y R^2 son como se definen anteriormente con un compuesto de fórmula VI



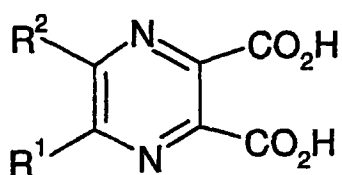
VI

en el cual R^4 es como se define anteriormente en un disolvente inerte, por

catalizador, por ejemplo un catalizador básico, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina, a una temperatura en el margen de -25°C a 150°C.

Compuestos de fórmula I pueden prepararse asimismo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI y luego haciendo reaccionar el producto directamente con un compuesto de fórmula IV.

Compuestos de fórmula V pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII

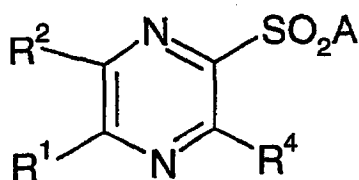


VIII

en la cual R¹ y R² son como se definen anteriormente con un agente deshidratante por ejemplo cloruro de acetilo a una temperatura en el margen de 0°C a 150°C.

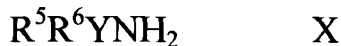
Compuestos de fórmulas IV y VI se obtienen en el comercio o pueden prepararse por métodos conocidos a los expertos en el arte. Ciertos compuestos de fórmulas III, V y VIII son novedosos y se reivindican como un aspecto adicional de la presente invención como intermedios útiles.

Compuestos de fórmula I en el cual X es SO₂ pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX



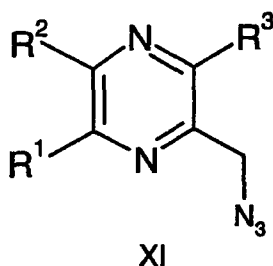
132

en el cual R^1 , R^2 y R^4 son como se definen anteriormente y A representa halo con una amina de fórmula X



en la cual Y, R^5 y R^6 son como se definen anteriormente en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano y, de manera opcional, en la presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador básico, por ejemplo, 4-dimetilamino-piridina, a una temperatura en el margen de -25°C a 150°C .

Compuestos de fórmula I en la cual R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente y R^4 representa un grupo $\text{CH}_2(1\text{H-}1,2,3\text{-triazol-}1\text{-il})$, en el cual el triazol se sustituye de manera opcional en carbono por Z, pueden prepararse haciendo reaccionar una azida de fórmula XI



con un acetileno de fórmula XII



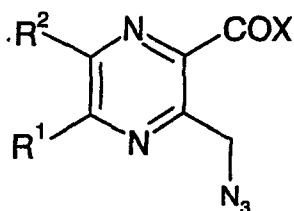
XII

en la cual Z es como se define anteriormente en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, *terc*-butanol o agua o sus mezclas y, de manera opcional, en la presencia de un catalizador, por ejemplo una sal de cobre I, por ejemplo, formada *in situ* a partir de una sal de cobre II, por ejemplo, sulfato, en la presencia de ascorbato de sodio, a una temperatura en el margen de -25°C a 150°C .

Se considera que los compuestos de fórmula XI son novedosos y se reivindican, como un aspecto adicional de la presente invención, como intermediarios útiles en la preparación de compuestos de fórmula I. Compuestos de fórmula XI en la cual R^1 y R^2 son como se definen

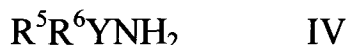
129

anteriormente y R^3 es COYNR^5R^6 , como se definen previamente, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XVI



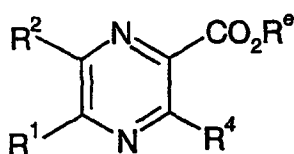
XVI

en la cual R^1 y R^2 son como se definen anteriormente y X es un grupo saliente, por ejemplo C_{1-6} -alcoxi, halo o hidroxilo, con una amina de fórmula IV



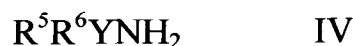
en la cual Y, R^5 y R^6 son como se definen anteriormente en un disolvente, por ejemplo diclorometano, de manera opcional en la presencia de agente de acoplamiento, por ejemplo hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio o, por ejemplo, una carbodimida, por ejemplo, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y, de manera opcional, en la presencia de una base, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina o trietilamina, a una temperatura en el margen de -25°C a 150°C .

Compuestos de fórmula I en la cual R^1 , R^2 y R^4 son como se definen anteriormente y R^3 es COYNR^5R^6 pueden prepararse asimismo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIV



XIV

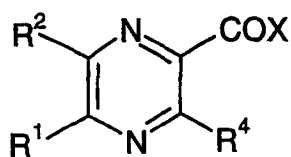
en la cual R^1 , R^2 y R^4 son como se definen anteriormente y R^6 representa un grupo alquilo, por ejemplo un grupo C_{1-6} alquilo, con una amina de fórmula IV



o una sal de la misma, en la cual Y, R^5 y R^6 son como se definen

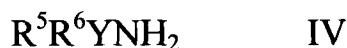
anteriormente en un disolvente, por ejemplo diclorometano y/o tolueno, en la presencia de agente de acoplamiento, por ejemplo un compuesto de trialquilaluminio, por ejemplo trimetilaluminio y, de manera opcional, en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo nitrógeno o argón, a una temperatura en el margen de -25 °C a 150°C.

Compuestos de fórmula I en la cual R^1 , R^2 y R^4 son como se definen anteriormente y R^3 es COYNR^5R^6 , pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XV



XV

en la cual R^1 , R^2 y R^4 son como se definen anteriormente y X representa un grupo saliente por ejemplo cloro o bromo, con una amina de fórmula IV



o una sal de la misma, en la cual Y, R^5 y R^6 son como se definen anteriormente, en un disolvente, por ejemplo diclorometano y/o tolueno y, de manera opcional, en la presencia de una base, por ejemplo trietilamina, a una temperatura en el margen de -25°C a 150°C.

Compuestos de fórmulas IX, XIV, XV y XVI pueden prepararse como se describe en los Ejemplos o por métodos análogos.

Personas expertas en el arte observarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención en una forma alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos de los procesos individuales mencionados más arriba en el texto pueden realizarse en diferente orden, y/o las reacciones individuales pueden efectuarse en una etapa diferente en la ruta general (es decir, transformaciones químicas pueden llevarse a cabo con intermedios diferentes a los asociados, más arriba en el texto, con una

reacción particular).

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse desprotegiendo los compuestos de fórmula I, en la cual se protegen uno o más grupos, por métodos conocidos a las personas expertas en el arte, por ejemplo por hidrólisis de un grupo amina protegido con un *terc*-butoxicarbonilo para producir el grupo amina.

La expresión “disolvente inerte” se refiere a un disolvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos en una manera que afecta adversamente el rendimiento del producto deseado.

Preparaciones Farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administrarán normalmente por vía oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o inyectable, sublingual, rectal, vaginal, transcutánea y/o nasal y/o mediante inhalación, en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo, ya sea como un ácido libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, en una formulación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente por tratar y la vía de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis variables.

Dosis diarias apropiadas de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son alrededor de 0.001-10 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0.01-1 mg/kg de peso corporal.

Formulaciones orales, particularmente tabletas o cápsulas, que pueden formularse por métodos conocidos por las personas expertas en el arte, proporcionan dosis del compuesto activo en el margen de 0.5mg a 500mg, por ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg y 250mg.

132

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee una formulación farmacéutica que incluye cualquiera de los compuestos de la invención, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en mezcla con coadyuvantes, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Propiedades farmacológicas

Los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de la obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como ADHD (trastorno de falta de atención con hiperactividad), epilepsia y afecciones relacionadas, y trastornos nerviosos tales como demencia, trastornos nerviosos (verbigracia, esclerosis múltiple), síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer. Los compuestos son también potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (verbigracia, diarrea). Los compuestos son además potencialmente útiles como agentes en el tratamiento de abuso prolongado, adicción y/o afecciones recurrentes, verbigracia, cuando se trata drogadicción (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.) y/o cuando se tratan síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.). Los compuestos pueden eliminar igualmente el aumento de peso que por lo general acompaña el dejar de fumar.

En otro aspecto la presente invención provee un compuesto de fórmula I como se define previamente para uso como un medicamento.

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un

tratamiento o profilaxis de la obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como ADHD (trastorno de falta de atención con hiperactividad), epilepsia y afecciones relacionadas, y trastornos nerviosos tales como demencia, trastornos nerviosos (verbigracia, esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (verbigracia, diarrea) y abuso prolongado, adicción y/o afecciones recurrentes, verbigracia, cuando se trata drogadicción (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc) y/o cuando se trata síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc).

En todavía un aspecto adicional la presente invención provee un método de tratar la obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como ADHD (trastorno de falta de atención con hiperactividad), epilepsia y afecciones relacionadas, trastornos nerviosos tales como demencia, trastornos nerviosos (verbigracia, esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (verbigracia, diarrea) y abuso prolongado, adicción y/o afecciones recurrentes, verbigracia, cuando se trata drogadicción (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc) y/o cuando se trata síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc), que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de

Los compuestos de la presente invención son particularmente apropiados para el tratamiento de obesidad, por ejemplo, mediante la reducción del apetito y peso corporal, mantenimiento de la disminución de peso y prevención de la recuperación del peso.

Terapia de Combinación

Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico, que es útil en el tratamiento de trastornos asociados con el desarrollo y evolución de aterosclerosis tales como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes y obesidad. Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que disminuya la relación de LDL: HDL o un agente que cause una disminución en los niveles de circulación de colesterol LDL. En pacientes con diabetes sacarina los compuestos de la invención pueden combinarse asimismo con agentes terapéuticos usados para tratar complicaciones relacionadas con micro-angiopatías.

Los compuestos de la invención pueden usarse junto con otras terapias para el tratamiento de obesidad y sus complicaciones asociadas con el síndrome metabólico y diabetes tipo 2; éstas incluyen medicamentos de biguanida, insulina (análogos sintéticos de insulina) y antihiper glucémicos orales (éstos se dividen en reguladores de glucosa prandial e inhibidores de alfa-glucosidasa).

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable puede administrarse en asociación con otro agente modulador de PPAR. Agentes moduladores de PPAR incluyen, pero no se limitan a, un agonista PPAR alfa y/o gamma, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o sus

B5

farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o sus profármacos son bien conocidos en el arte.

Además, la combinación de la invención puede usarse en conjunción con una sulfonilurea. La presente invención incluye asimismo un compuesto de la presente invención en combinación con un agente reductor de colesterol. Los agentes reductores de colesterol mencionados en esta solicitud incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa). Convenientemente el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

En la presente solicitud, el término "agente reductor del colesterol" incluye asimismo modificaciones químicas de los inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como ésteres, profármacos y metabolitos, activos o inactivos.

La presente invención incluye también un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor del sistema de transporte de ácido biliar en el íleon (inhibidor de IBAT). La presente invención incluye asimismo un compuesto de la presente invención en combinación con una resina secuestrante de ácido biliar.

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención en combinación con un agente secuestrante de ácido biliar, por ejemplo colestipol o colestiramina o colestagel.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, en forma opcional conjuntamente con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de uno o más de los siguientes agentes

un inhibidor de CETP (proteína transportadora de ésteres de colesterol);
un antagonista de absorción de colesterol;
un inhibidor de MTP (proteína transportadora microsómica);
un derivado de ácido nicotínico, incluidos productos de combinación y liberación lenta;
un compuesto de fitoesterol;
probucol;
un anticoagulante;
un ácido graso omega-3;
otro compuesto antiobesidad;
un compuesto antihipertensor por ejemplo un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (ACE), un antagonista de receptor de angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador alfa adrenérgico, un bloqueador beta adrenérgico, un bloqueador mixto alfa/beta adrenérgico, un estimulante adrenérgico, bloqueador de canales de calcio, un bloqueador AT-1, un salurético, un diurético o un vasodilatador;
un antagonista de hormona concentradora de melanina (MCH);
un inhibidor de PDK; o
moduladores de receptores nucleares por ejemplo LXR, FXR, RXR, y RORalfa;
un SSRI;
un antagonista de serotonina;
o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en forma opcional conjuntamente con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Por consiguiente, en una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento de obesidad y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal

efectiva de un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método de tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinaciones o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de tal sal o profármaco, en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche ("*a kit*") que comprende un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinaciones o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende:

primera formulación farmacéutica unitaria;

b) un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinaciones o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de tal sal o profármaco, en una segunda formulación farmacéutica unitaria; y

c) medios de envase para contener dichas formulaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende:

a) un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera formulación farmacéutica unitaria;

b) un compuesto de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinaciones o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de tal sal o profármaco, en una segunda formulación farmacéutica unitaria; y

c) medios de envase para contener dichas formulaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinaciones, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de tal sal o profármaco, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de obesidad y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinaciones, o su sal

la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, de manera opcional conjuntamente con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, consecutiva o separada de una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinaciones, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, de manera opcional conjuntamente con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Más aún, un compuesto de la invención puede combinarse asimismo con agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento de trastornos o afecciones asociados con obesidad (tales como diabetes tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, tolerancia deteriorada a la glucosa, hipertensión, cardiopatía coronaria, hepatitis esteatorreica no alcohólica, osteoartritis y algunos cánceres) y enfermedades psiquiátricas y nerviosas.

Ejemplos

Abreviaturas

Ar-argón

HRMS-espectrómetro de masa de alta resolución

THF-tetrahidrofurano

Dess-Martin periodinano-1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona

DMF - dimetilformamida

DMAP - 4-dimetilaminopiridina

EDC - 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

TEA - trietilamina

TFA - ácido trifluoroacético

DMSO - sulfóxido de dimetilo

DEA - dietilamina

PCC – clorocromato de piridinio

DCM - diclorometano

PyBOP - hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitri-pirrolidinofosfonio

HBTU – hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

DAST- trifluoruro de (dietilamino)azufre

DIEA –*N,N*-diisopropiletilamina

t triplete

s singlete

d doblete

q cuartete

qvint quintete

m multiplete

br amplio

bs singlete amplio

dm doblete de multiplete

bt triplete amplio

dd doblete de doblete

Procedimientos Experimentales Generales

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZQ single quadrupole o Micromass LCZ single quadrupole, ambos equipados con una interface de electrospray (LC-MS) asistida neumáticamente. Las mediciones ^1H NMR se llevaron a cabo en un Varian

y 500 MHz respectivamente. Las variaciones químicas se dan en ppm con CDCl_3 como estándar interno. Se utiliza CDCl_3 como el disolvente para NMR, a menos que se especifique lo contrario. La purificación se realizó en una HPLC semipreparativa con un colector de fracciones disparadas por masas, espectrómetro de masas Shimadzu QP 8000 single quadrupole equipado con una columna 19 x 100 mm C8. La fase móvil utilizada, si no se indicaba nada más, era acetonitrilo y tampón (0.1 M NH_4Ac :acetonitrilo 95:5).

Para el aislamiento de isómeros, se utilizó una columna Kromasil CN E9344 (250 x 20 mm de diámetro interior (i.d.)). Heptano:acetato de etilo:DEA 95:5:0.1 se usó como fase móvil (1 ml/min). La recolección de fracciones se guió usando un detector UV (330 nm).

Ejemplos de la Invención

Ejemplo 1

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato

a) 1,2-bis(4-clorofenil)-2-hidroxietanona

A 4-clorobenzaldehído (140.6 g, 1 mol) en etanol (130 ml) se agregó una solución de cianuro de sodio (10.6 g, 0.216 mol) en agua (105 ml). La mezcla se calentó a reflujo por 2.5 horas y luego se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con solución de bisulfito de sodio y el disolvente se evaporó *in vacuo*. El compuesto se aisló por cristalización de éter dietílico/heptano, 48 g, 34%.

^1H NMR (400 MHz) δ 7.82 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.47 (s, 1H).

MS m/z 279, 281 (M-H) $^-$.

b) 1,2-bis(4-clorofenil)etano-1,2-diona

1412

(170 ml) se calentaron a 100°C hasta que, luego de 4 horas, cesara la evolución de óxidos de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió, y se agregó cuidadosamente agua (250 ml). El producto crudo se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó bajo presión reducida para producir un sólido amarillo (40.4 g, 45%).

^1H NMR (500 MHz) δ 7.94 (d, 4H), 7.53 (d, 4H).

c) 5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2,3-dicarbonitrilo

1,2-bis(4-clorofenil)etano-1,2-diona, (20 g, 71.65 mmol), diaminomaleonitrilo (8.5 g, 78.82 mmol) y ácido acético (6 ml) en etanol (140 ml) y agua (93 ml) se calentaron a 75 °C de un día para otro. La mezcla de reacción se enfrió, y se agregó agua. El precipitado se filtró y se lavó con etanol y luego éter. El producto crudo se disolvió en DCM y se trató con carbón vegetal activado, luego se filtró a través de celita. Después de la evaporación, se formó un sólido y se recristalizó de DCM/etanol para producir un sólido amarillo pálido (17.3 g, 69%). ^1H NMR (400 MHz) δ 7.49 (d, 4H), 7.38 (d, 4H).

d) ácido 5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2,3-dicarboxílico

A 5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2,3-dicarbonitrilo, (16.3 g, 46.28 mmol) y KOH (26 g, 463 mmol) en agua (84 ml) se agregó peróxido de hidrógeno (35%, 19 ml) seguido por unas cuantas gotas de nonanol para reducir la formación de espuma. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2 horas, se enfrió y se lavó una vez con éter dietílico y se acidificó a pH 4 con 2M de HCl. El precipitado se recogió a través de un filtro, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se convirtió en éster dimetílico haciéndolo refluir con cloruro de hidrógeno/metanol (100 ml) y se purificó por HPLC, produciendo 12.85 g del éster de metilo. El éster de metilo resultante se trató con hidróxido de litio (2.95 g, 0.123 mmol) en acetonitrilo (140 ml) y agua (90 ml) a temperatura ambiente por 1.5 horas. El acetonitrilo se retiró

La acidificación con ácido clorhídrico (2M) y la filtración produjeron el compuesto del título (11.8 g, 66% mmol) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz) δ 7.51 (d, 4H), 7.41 (d, 4H). MS m/z 389, 391 (M+H) $^+$.

e) 2,3-bis(4-clorofenil)furo[3,4-*b*]pirazin-5,7-diona

Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2,3-dicarboxílico (6.7 g, 17.30 mmol) y cloruro de acetilo (20 ml) se calentaron a reflujo de un día para otro. El cloruro de acetilo se retiró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (6.2 g, 97%) como un sólido amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz) δ 7.51 (d, 4H), 7.41 (d, 4H).

f) Ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico

A una solución de 2,3-bis(4-clorofenil)furo[3,4-*b*]pirazin-5,7-diona, (877 mg, 2.36 mmol) en acetonitrilo (15ml) se agregaron *terc*-butanol (876 mg, 11.8 mmol) y DMAP (346 mg, 2.8 mmol). Después de 30 minutos el disolvente se retiró *in vacuo* y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con 2 M de sulfato hidrogenado de potasio y agua seguido por secamiento (sulfato de magnesio). La filtración y evaporación del disolvente produjeron un residuo que se purificó por HPLC para producir el compuesto del título (431 mg, 41%).

^1H NMR (400 MHz) δ 7.35-7.17 (m, 8H), 1.57 (s, 9H)

MS m/z 445 (M+H) $^+$, 443 (M-H) $^-$.

g) *terc*-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato

Ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico, (111 mg, 0.25 mmol) y carbonildiimidazol (202 mg, 1.26 mmol) se agitaron en THF por 3 horas y luego se agregó piperidin-1-amina (30 mg, 0.3 mmol). Después de 20 horas se introdujo más piperidin-1-amina (56 mg, 0.55 mmol). La agitación por 1 hora fue seguida por purificación mediante

MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.50-7.30 (m, 8H), 2.93-2.86 (m, 4H), 1.85-1.40 (m, 15H).

MS m/z 527, 529 (M+H)⁺, 525, 527 (M-H)⁻.

Ejemplo 2

Butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato

A una suspensión de 2,3-bis(4-clorofenil)furo[3,4-*b*]pirazin-5,7-diona (0.226 g, 0.61 mmol) disuelta en DCM (1 ml) se agregó butanol (47 mg, 0.64 mmol). Después de 2 horas se agregó una solución de DMAP (10 mg, 0.082 mmol) en DCM (0.1 ml). Luego de 2 horas más se agregó una suspensión de HBTU (0.242 g, 0.64 mmol) en DMF (1 ml) y transcurridos otros 10 minutos, piperidin-1-amina (73 mg, 0.73 mmol) y DIEA (76 mg, 0.58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura de la sala por 60 horas. El DCM se retiró *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título 221 mg (69%).

¹H NMR (400 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.43 (t, 2H), 2.89-2.83 (m, 4H), 1.80-1.68 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 4H), 0.92 (t, 3H) HRMS m/z calculado para [C₂₇H₂₈Cl₂N₄O₃]⁺ 527.1617, hallado 527.1622.

Ejemplo 3

Ciclohexil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó como se describe en Ejemplo 2 usando ciclohexanol (64 mg, 0.64 mmol). Se obtuvieron 129 mg (38%).

¹H NMR (400 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 7.44-7.25 (m, 8H), 5.19-5.11 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 4H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 6H), 1.66-1.51 (m, 3H), 1.51-1.33 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 1H).

HRMS m/z calculado para [C₂₉H₃₁Cl₂N₄O₃]⁺ 553.1773, hallado 553.1760.

Bencil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó como se describe en Ejemplo 2 usando alcohol bencílico (69 mg, 0.64 mmol). Se obtuvieron 142 mg (42%).

^1H NMR (400 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.49-7.25 (m, 13H), 5.48 (s, 1H), 2.91-2.84 (m, 4H), 1.81-1.73 (m, 4H), 1.49-1.41 (m, 2H)

HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3]^+$ 561.1460, hallado 561.1450.

Ejemplo 5

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-([cis-2-hidrox ciclohexil]amino)-carbonil)pirazin-2-carboxilato

Clorhidrato de cis-2-aminociclohexanol (31 mg, 0.21 mmol) se agregó a una solución de ácido 3-(terc-butoxicarbonil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (66 mg, 0.15 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) seguido por trietilamina (30 μL , 0.22 mmol) y PyBOP (154 mg, 0.30 mmol). Después de 3 horas el disolvente se retiró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa y cromatografía de destello usando 20% acetato de etilo en tolueno como disolvente para producir 27 mg (34%) del producto.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.36-7.27 (m, 4H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 2.01 (s amplio, 1H), 1.84-1.37 (m, 17H).

MS m/z calculado para $[\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4]\text{H}^+$ 542, hallado 542

Ejemplo 6

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-([trans-2-hidrox ciclohexil]amino)-carbonil)pirazin-2-carboxilato

Clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol se agregó a una solución de ácido 3-(terc-butoxicarbonil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico en cloruro de metileno (3 ml). Se agregaron trietilamina (30 μL , 0.22 mmol) y PyBOP (154 mg, 0.30 mmol). Después de 24 horas el disolvente se retiró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de destello usando 20% acetato de

Hb

objetivo.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.25 (br s, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.45-1.21 (m, 4H).

HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{28} \text{H}_{29} \text{Cl}_2 \text{N}_3 \text{O}_4]\text{H}^+$ 542.1613, hallado 542.1624

Ejemplo 7

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-({2-[4-(trifluorometil)fenil]hidrazino}-carbonil)pirazin-2-carboxilato

Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2,3-dicarboxílico (351 mg, 0.902 mmol) se hizo refluir en cloruro de acetilo (5 ml) por 2 horas. El exceso de cloruro de acetilo se retiró *in vacuo* con la ayuda de tolueno. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se agregó una solución de *terc*-butanol (70 mg, 0.95 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se enfrió a -78°C y luego se agregó trietilamina (0.5 ml, 3.6 mmol) y DMAP (22 mg, 0.18 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura de la sala por 1 hora y luego se agregaron [4-(trifluorometil)fenil]hidrazina (286 mg, 1.62 mmol) y PyBOP (563 mg, 1.08 mmol). Después de 16 horas a temperatura de la sala la mezcla se desarrolló lavando con KHSO_4 y bicarbonato, evaporación del disolvente *in vacuo* y purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo/acetato de amonio) para producir 52 mg (9.6%) del compuesto objetivo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (d, 1H), 7.46-7.36 (m, 6H), 7.35-7.27 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 1.58 (s, 9H).

HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{29} \text{H}_{23} \text{Cl}_2 \text{F}_3 \text{N}_4 \text{O}_3]\text{H}^+$ 603.1177, hallado 603.1174

Ejemplo 8

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(morfolin-4-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato

il)fosfonio (421 mg, 0.808 mmol) se agregó a una solución de ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (300 mg, 0.674 mmol) y trietilamina (0.19 ml, 1.35 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 5 minutos se agregó morfolin-4-amina (76 mg, 0.74 mmol) y la mezcla se agitó por 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico, agua, solución de bicarbonato y agua. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa. El material resultante se aplicó como una solución en cloruro de metileno hasta el tope de una columna de destello y luego se eluyó con 20% acetato de etilo en tolueno como el eluyente para obtener el producto, 178 mg, 50%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.28 (d, 2H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.01-2.94 (m, 4H), 1.66 (s, 9H)

HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{26} \text{H}_{26} \text{Cl}_2 \text{N}_4 \text{O}_4]\text{H}^+$ 529.1409, hallado 529.1431

Ejemplo 9

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-({2-[4-(*terc*-butilhidrazino)}carbonil)pirazin-2-carboxilato

Ácido (*terc*-butoxicarbonil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (316 mg, 0.710 mmol), trietilamina (0.3 ml, 2.13 mmol) y PyBOP (430 mg) se mezclaron en cloruro de metileno (5 ml) y después de 5 minutos se agregó clorhidrato de *terc*-butilhidrazina (96 mg, 0.78 mmol). Después de 18 horas a temperatura de la sala la mezcla se diluyó con más cloruro de metileno y se lavó con ácido clorhídrico, agua, solución de bicarbonato y agua. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por HPLC (tampón de acetonitrilo/acetato de amonio) para producir el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 6H), , 4.84 (s, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.18 (s, 9H).

HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{26} \text{H}_{28} \text{Cl}_2 \text{N}_4 \text{O}_3]\text{H}^+$ 515.1617, hallado

Ejemplo 10**3-(*terc*-butoximetil)-5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida**

Paso A: Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(etoxicarbonil)pirazin-2-carboxílico
2,3-bis(4-clorofenil)furo[3,4-*b*]pirazin- 5,7-diona (4.826 g, 13.00 mmol) se suspendió en EtOH (160 mL). El material suspendido se convirtió gradualmente en una. Después de agitar de un día para otro los disolventes se evaporaron. Con el fin de eliminar cualquier EtOH remanente, el residuo se suspendió en tolueno, con lo cual se evaporó el tolueno. Esto se repitió dos veces más y finalmente produjo ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(etoxicarbonil) pirazin-2-carboxílico puro como un sólido amarillento (5.425 g, 13.00 mmol, cuant.).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.34 (m, 8 H), 4.57 (q, 7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, 7.0 Hz, 3H).

Paso B: Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato

Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(etoxicarbonil)pirazin-2-carboxílico (0.562 g, 1.35 mmol) se disolvió en THF seco (13 mL) bajo argón. Al enfriar a -20°C se agregó trietilamina (0.191 g, 1.89 mmol). Finalmente, se agregó *iso*-butilcloroformiato (0.221 g, 1.62 mmol) gota a gota durante aprox. 5 minutos. Después de agitar a -20°C por 1 hora, la temperatura se ajustó a 0°C. Luego de agitar a 0°C durante otra hora, la mezcla de reacción se volvió a enfriar a -20°C. En este punto, un pequeño volumen (1.7 mL, correspondiente a aprox. 3 equivalentes) de una solución pre-preparada de borohidruro de sodio (0.940 g, 24.8 mmol) en H₂O pre-enfriada (10 mL) se agregó gota a gota durante aprox. 5 minutos a la mezcla de reacción. Se pudo observar evolución de gas y, al mismo tiempo, la solución se tornó de color anaranjado. Luego de agitar a -20°C por aprox. 1 hora, la reacción se extinguió mediante la adición gota a gota de HCl (acuoso, 2 M, 5 mL). La

temperatura aumentó a -10°C) antes de transferirse a un embudo de separación con ayuda de diclorometano (100 mL). Se agregó H_2O (100 mL). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (3 x 30 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera (100 mL) antes de secar con MgSO_4 . Al evaporarse los disolventes, el residuo obtenido se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano-heptano (1:1) y se aplicó en el tope de una columna preempacada (gel de sílice; diclorometano-heptano 1:1). Los productos se eluyeron con dos gradientes sucesivas: primeramente, diclorometano-heptano 50-100 % y, en segundo lugar, EtOAc-diclorometano 0-6 %. Se obtuvo etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato como un aceite viscoso amarillento (0.434 g, 1.08 mmol, 80%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.44 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 4H), 5.17 (d, 5.7 Hz, 2H), 4.52 (q, 7.3 Hz, 2H), 4.25 (t, 5.7 Hz, 1H), 1.48 (t, 7.0 Hz, 3H).

Paso C Etil 3-(terc-butoximetil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxilato

terc-butil 2,2,2-tricloroetanimidoato (516 mg, 2.36 mmol) y etearato de dietilo y trifluoruro de boro (56 mg, 0.39 mmol) se agregaron a temperatura de la sala a una solución de etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato (866 mg, 2.15 mmol) en cloruro de metileno (0.2 ml) y ciclohexano (5 ml). Se desarrolló después de 16 horas por dilución con acetato de etilo y se lavó con solución de bicarbonato. El secamiento (sulfato de magnesio) y la eliminación del disolvente *in vacuo*, purificación por HPLC preparativa produjeron 382 mg (39%) del compuesto objetivo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.32-7.27 (m, 4H), 4.88 (s, 2H), 4.48 (q, 2H), 1.44 (t, 3H), 1.27 (s, 9H)

Se recuperaron 232 mg del material de partida, etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato.

Paso D Ácido 3-(*terc*-butoximetil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico

Una mezcla de hidróxido de litio (77 mg, 3.33 mmol) en agua (6 ml) y etil 3-(*terc*-butoximetil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxilato (382 mg, 0.831 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura de la sala por 72 horas. El disolvente se retiró *in vacuo* y el residuo se trató con 20 ml 0.3 M de KHSO₄ y cloruro de metileno. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el retiro del disolvente *in vacuo* produjo 327 mg (91 %) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 1.34 (s, 9H)

MS m/z calculado para [C₂₂ H₂₀ Cl₂ N₂ O₃]⁺H⁺ 431, hallado 431

Paso E 3-(*terc*-butoximetil)-5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Ácido 3-(*terc*-butoximetil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (324 mg, 0.751 mmol) y trietilamina (84 mg, 0.83 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (20 ml) y la mezcla se enfrió a -20 grados. Se agregó cloridocarbonato de isobutilo (103 mg, 0.751 mmol) y después de 5 minutos a -20 grados se introdujeron clorhidrato de 1-aminopiperidina (187 mg, 1.37 mmol) y 10 ml 10% carbonato de potasio acuoso. La mezcla se agitó por 5 minutos, y en seguida las fases se separaron. La fase orgánica se aisló y el disolvente se retiró *in vacuo* para obtener un residuo que se purificó por HPLC preparativa para producir 281 mg, 73%, del compuesto objetivo.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.38-7.30 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 2.97-2.91 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 4H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

HRMS m/z calculado para [C₂₇ H₃₀ Cl₂ N₄ O₂]⁺H⁺ 513.1824, hallado 513.1805

151

carboxamida**Paso A:** Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-formilpirazin-2-carboxilato

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato (0.660 g, 1.64 mmol) se disolvió en diclorometano (16 mL) y Dess-Martin periodinano (0.729 g, 1.72 mmol) se agregó en una porción. Después de agitar por 2 horas a temperatura ambiente, un análisis TLC indicó el consumo completo del material de partida. En consecuencia, la reacción se extinguió por la adición consecutiva de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (acuoso, 0.2 M, 4 mL) y NaHCO_3 (acuoso, saturado, 4 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos y luego se dejó reposar de un día para otro. A la mañana siguiente la mezcla se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (100 mL). Se agregaron $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (acuoso, 0.2 M, 15 mL) y NaHCO_3 (acuoso, saturado, 15 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (2 x 30 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H_2O (25 mL) y salmuera (75 mL) antes de secar con MgSO_4 . Al evaporar los disolventes, el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc-heptano 0-30 %) para producir etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-formilpirazin-2-carboxilato como un aceite viscoso amarillento (0.519 g, 1.29 mmol, 79 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.33 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 4H), 4.57 (q, 7.3 Hz, 2H), 1.47 (t, 7.0 Hz, 3H).

Paso B Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(ciclohexilidenmetil)pirazin-2-carboxilato

Bajo una atmósfera de argón, 2 M de butil litio en pentano (0.3 ml, 0.6 mmol) se agregó a -78 grados a una suspensión de bromuro de ciclohexil(trifenil)-fosfonio (164 mg, 0.386 mmol) en THF (3 ml). El baño de enfriamiento se reemplazó por un baño helado y la mezcla se agitó por 10 minutos a 0 grados. Se formó una solución clara color cereza oscuro. Se

formilpirazin-2-carboxilato (112 mg, 0.28 mmol) en THF (2 ml). La reacción se mantuvo a -78 por 1 hora y luego se dejó alcanzar la temperatura de la sala. La mezcla se diluyó con tolueno y se lavó con agua, ácido clorhídrico diluido, solución de bicarbonato y agua. La evaporación del disolvente y la purificación por HPLC preparativa produjeron 56 mg (43%) del compuesto objetivo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (dd, 4H), 7.30 (d, 4H), 6.69 (s, 1H), 4.48 (q, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 4H), 1.44 (t, 3H). MS m/z calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2]\text{H}^+$ 467, hallado 467

Paso C Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(ciclohexilidenemetil)pirazin-2-carboxílico

Hidróxido de litio (300 mg, 12.5 mmol) disuelto en agua (20 ml) se agitó con una solución de etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(ciclohexilidenemetil)pirazin-2-carboxilato (131 mg, 0.28 mmol) en THF (50 ml). Después de 3 horas la mezcla de reacción de dos fases se acidificó con sulfato hidrogenado de potasio y el disolvente se retiró *in vacuo*. La mezcla acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo. El secamiento y evaporación del disolvente, seguido por HPLC preparativa produjeron 59 mg del compuesto objetivo.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.35 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 1.75-1.6 (m, 6H) MS m/z calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2]\text{H}^+$ 439, hallado 439

Paso D 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(ciclohexilidenemetil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(ciclohexilidenemetil)pirazin-2-carboxílico (34 mg, 0.077 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (1 ml) y cloruro de oxalilo (400 mg) y se agregó DMF (1 gota). Después de 30 minutos el disolvente se retiró *in vacuo* y las últimas trazas de cloruro de oxalilo se

cloruro de metileno (1 ml) y se agregó al clorhidrato de amina disuelto en 10% de carbonato de potasio acuoso (2 ml). Después de 10 minutos se agregó más cloruro de metileno y se retiró la fase acuosa. El secamiento (sulfato de magnesio), evaporación del disolvente *in vacuo* y la purificación del residuo por HPLC preparativa produjeron 29 mg, 73% del compuesto. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.34-7.25 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 2.97-2.91 (m, 4H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 1.80-1.59 (m, 10H), 1.50-1.41 (m, 2H) HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{29} \text{H}_{30} \text{Cl}_2 \text{N}_4 \text{O}]^+$ 521.1875, hallado 521.1871

Ejemplo 12

5,6-bis(4-clorofenil)-3-(cianometil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Paso A Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[metilsulfonil]oxi}metil} pirazin-2-carboxilato

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato (1184 mg, 2.94 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) y se agregó TEA (0.614 ml, 4.41 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el cloruro de mesilo (0.251 ml, 3.23 mmol) se agregó gota a gota. Después de 40 minutos a 0 °C, la fase orgánica se lavó con agua helada, 10 % HCl frío, NaHCO_3 saturado y salmuera. Se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se usó sin purificación posterior (1371 mg, 97 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (4H, m), 7.33 (4H, m), 5.80 (2H, s), 4.52 (2H, q), 3.14 (3H, s), 1.47 (3H, t).

MS m/z 481, 483, 485 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso B etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(cianometil)pirazin-2-carboxilato

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[(metilsulfonil)oxi]metil}pirazin-2-carboxilato (308 mg, 0.64 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (644 mg, 2 mmol), y cianuro de sodio (127 mg, 2.59 mmol) se agitaron en cloruro de metileno

151

sílice y el disolvente se retiró *in vacuo*.

La purificación por HPLC produjo el compuesto objetivo, 51 mg, 19.3%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.46 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 4H), 4.52 (q, 2H), 4.48 (s, 2H), 1.47 (t, 3H)

MS m/z calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2]\text{H}^+$ 481, hallado 481

Paso C Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(cianometil)pirazin-2-carboxílico

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(cianometil)pirazin-2-carboxilato (51 mg, 0.12 mmol) e hidróxido de litio (26 mg, 1.1 mmol) se agitaron en acetonitrilo (10 ml) y agua (3 ml) por 3 horas. La dilución con agua, filtración a través de celita, acidificación usando 0.3 M de KHSO_4 , extracción con cloruro de metileno, secamiento (sulfato de magnesio) y evaporación del disolvente produjeron un residuo, que se usó sin purificación posterior

MS m/z calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}]\text{H}^+$ 466, hallado 466

Paso D 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(cianometil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(cianometil)pirazin-2-carboxílico (35 mg, 0.091 mmol), clorhidrato de piperidin-1-amina (19 mg, 0.14 mmol), y PyBOP (73 mg, 0.14 mmol) se agitaron en piridina (2 ml) de un día para otro. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para producir 21 mg (49%) del producto deseado.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 2.92-2.86 (m, 4H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.52-1.43 (m, 2H)

MS m/z calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}]\text{H}^+$ 466, hallado 466

Ejemplo 13

5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1-metoxietil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Paso A Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1-metoxietil)pirazin-2-carboxílico

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato (1.44 g, 3.58

(5.086 g, 35.8 mmol) y sulfato hidrogenado de tetrabutilamonio (0.122 g, 0.358 mmol) y luego NaOH (acuoso, 50 % p/p, 18 mL). La mezcla adoptó rápidamente un color rojo brillante, el cual se descoloró luego gradualmente con el tiempo. Se agitó vigorosamente de un día para otro. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de agregar lentamente (gota a gota) HCl (acuoso, 4 M, 200 mL). La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (100 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (4 x 100 mL). Las fases orgánicas recogidas se secaron con MgSO₄. A la evaporación de los disolventes, el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc-heptano, 0-40 %; luego de alcanzar 40 % EtOAc se agregó ácido fórmico al eluyente, 0.5 % v/v) para producir una mezcla de ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxílico y ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1-metoxietil)pirazin-2-carboxílico (1.130 g) como un semisólido parduzco.

Paso B Metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1-metoxietil)pirazin-2-carboxilato

La mezcla de Paso A (1.13 g, 2.90 mmol) se disolvió en diclorometano (28 mL), luego de lo cual se agregó MeOH (7 mL). Diazometano de trimetilsililo (1.8 mL, 2.0 M en hexanos, 3.6 mmol) se agregó gota a gota a tal velocidad que se mantuviera la evolución de nitrógeno bajo control. Se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. A la mañana siguiente se agregó gel de sílice (aprox. 5 g) a la mezcla de reacción y se evaporaron los disolventes. El residuo sólido obtenido se puso en el tope de una columna pre-empacada (gel de sílice, heptano) y el producto se eluyó en dos rondas de cromatografía de columna: 1) gel de sílice, EtOAc-heptano, 0-25 %, metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1-metoxietil)pirazin-2-carboxilato eluye ligeramente más rápido que metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxilato; 2) gel de sílice, diclorometano-heptano, 0-100 %. Se obtuvo metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1-metoxietil)pirazin-2-carboxilato (9 mg, 0.02 mmol, 0.7 %) como un aceite viscoso incoloro.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.5

1.66 (d, 3H, J=6.5 Hz).

Paso C 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1-metoxietil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

El clorhidrato de piperidin-1 amina (0.683 g, 5.00 mmol) se suspendió en tolueno seco (5.0 mL) bajo argón. Luego de enfriar a 0 °C se agregó gota a gota trimetilaluminio (2.5 mL, 2 M en tolueno, 5.0 mmol). Una vez completada la adición de Me₃Al, el baño helado se retiró y la mezcla se dejó agitar durante 3 horas a temperatura ambiente; posteriormente se obtuvo aprox. 0.67 M de solución de amida de aluminio. Una parte de esta solución (0.75 mL, 0.50 mmol, correspondiente a aprox. 25 equivalentes) se agregó a metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1-metoxietil)pirazin-2-carboxilato (9 mg, 0.02 mmol), que se había puesto en un matraz seco bajo argón. Se calentó a 50 °C de un día para otro. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó tolueno (1 mL) antes de adicionar lentamente (gota a gota) HCl (acuoso, 2 M, 10 mL). La mezcla obtenida se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (30 mL) y agua (30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (3x10 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua (10 mL) y salmuera (30 mL) antes de secar con MgSO₄. Luego de la evaporación de los disolventes, el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc-heptano, 0-40 %) para producir 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1-metoxietil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida (6 mg, 0.01 mmol) como un sólido blanco.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (br s, 1H, N-H), 7.50 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.43 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.32 (d, 2H, J=8.5 Hz), 5.77 (q, 1H, J=6.3 Hz), 3.41 (s, 3H), 3.00-2.84 (m, 4H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.64 (d, 3H, J=6.3 Hz), 1.54-1.44 (m, 2H). HRMS Calculado para [C₂₅H₂₆Cl₂N₄O₂+H]⁺: 485.1511. Hallado: 485.1526.

Ejemplo 14

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]carbonil}-

157

Trifenilfosfina (230 mg, 0.876 mmol) disuelta en 2 ml acetonitrilo/piridina 1:1 se agregó a una suspensión de ácido (*tert*-butoxicarbonil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (260 mg, 0.584 mmol), tetracloruro de carbono (1 ml, 10.4 mmol), trietilamina (0.12 ml, 0.88 mmol) y DIEA (113 mg, 0.88 mmol) en 5 ml acetonitrilo/piridina 1:1 a temperatura de la sala. La mezcla se agitó durante el fin de semana para producir una mezcla de reacción marrón claro. Constaba de una gran parte de material de partida. Se agregó más trifenilfosfina (250 mg, 0.95 mmol) y otra porción de DIEA (227mg, 1.75 mmol). La mezcla de reacción se volvió rojiza. La mezcla se agitó por 6 horas a temperatura de la sala y luego se agregó hielo. Después de 30 minutos la mayoría del disolvente se retiró a aproximadamente 35 °C y el residuo se repartió en porciones entre cloruro de metileno y 0.3 M KHSO₄. El extracto orgánico se lavó con solución de carbonato hidrogenado de sodio y luego se secó (sulfato de magnesio). La evaporación del disolvente produjo un residuo marrón oscuro. Cromatografía de destello usando tolueno/EtOAc con cantidades crecientes de EtOAc y luego HPLC preparativa produjeron *tert*-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]carbonil}-pirazin-2-carboxilato 19 mg, 6.5%.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.77 ("d", 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 2.66 (br s, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.30 (d, 3H).

HRMS m/z calculado para [C₂₅ H₂₅ Cl₂ N₃ O₄]⁺H⁺, 502.1300, hallado 502.1297

Ejemplo 15

tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[(4,4-difluorociclohexil)amino]carbonil}pirazin-2-carboxilato

Ácido (*tert*-butoxicarbonil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (86 mg, 0.19 mmol), (4,4-difluorociclohexil)amina (37 mg, 0.29 mmol), y PyBOP (220 mg, 0.42 mmol) se mezclaron en piridina (2 ml) y se agitaron

del compuesto objetivo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.31 (d, 2H), 4.19-4.08 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 4H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 11H).

HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{28} \text{H}_{27} \text{Cl}_2 \text{F}_2 \text{N}_3 \text{O}_3]\text{H}^+$ 562.1476, hallado 562.1516

Ejemplo 16

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(pentilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato

Ácido (*terc*-butoxicarbonil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (76 mg, 0.17 mmol), pentan-1-amina (87 mg, 1 mmol), y PyBOP (181 mg, 0.348 mmol) se agitaron en piridina (2 ml) por 20 horas. La purificación por HPLC preparativa produjo 71 mg (81%) del compuesto objetivo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mezcla de rotámeros) δ 7.66 y 7.58 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 3.54-3.28 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 11H), 1.58-1.17 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 5H)

HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{27} \text{H}_{29} \text{Cl}_2 \text{N}_3 \text{O}_3]\text{H}^+$ 514.1664, hallado 514.1663

Ejemplo 17

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(1-etilpropil)amino]carbonil}pirazin-2-carboxilato

Ácido (*terc*-butoxicarbonil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (100 mg, 0.22 mmol), (1-etilpropil)amina (29 mg, 0.34 mmol), y PyBOP (240 mg, 0.46 mmol) se agitaron en piridina (2 ml) por 25 horas. La purificación por HPLC preparativa produjo 95 mg (82%) del compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 4.07-3.96 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 11H), 1.59-1.46 (m, 2H), 0.96 (t, 6H)

HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{27} \text{H}_{29} \text{Cl}_2 \text{N}_3 \text{O}_3]\text{H}^+$ 514.1664, hallado

159

Ejemplo 18

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[(4,4-difluoropiperidin-1-il)amino] carbonil}-pirazin-2-carboxilato

Ácido (*terc*-butoxicarbonil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (121 mg, 0.27 mmol), 4,4-difluoropiperidin-1-amina (55 mg, 0.41 mmol), y PyBOP (283 mg, 0.543 mmol) se agitaron en piridina (2 ml) durante el fin de semana. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con ácido clorhídrico diluido y solución de bicarbonato, se lavó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró *in vacuo*. La purificación del residuo por HPLC preparativa produjo 93 mg (61%) del compuesto objetivo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.31 (d, 2H), 3.13-3.07 (m, 4H), 2.28-2.15 (m, 4H), 1.68 (s, 9H)

HRMS m/z calculado para [C₂₇ H₂₆ Cl₂ F₂ N₄ O₃]⁺H⁺ 563.1428, hallado 563.1418

Ejemplo 19

5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-il-3-[(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]pirazin-2-carboxamida

Paso A Etil 3-(azidometil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxilato

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[(metilsulfonil)oxi]metil}pirazin-2-carboxilato (1360 mg, 2.86 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) y se agregó NaN₃ (275.5 mg, 4.24 mmol) seguido por una gota de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 2 horas 20 minutos, luego de lo cual se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con tolueno. Seguidamente la fase orgánica combinada se lavó tres veces con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se usó sin purificación posterior (1163 mg, 96 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (4H, m), 7.33 (4H, m), 4.91 (2H, s), 4.51 (2H, q), 1.46 (3H, t).

MS m/z 428, 430, 432 ($M+H$)⁺.

Paso B Ácido 3-(azidometil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico

Etil 3-(azidometil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxilato (1152 mg, 2.69 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se agregó LiOH (261.6 mg, 10.92 mmol) disuelto en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 1 hora 15 minutos. El disolvente se evaporó y se agregó más agua. La fase acuosa se acidificó con 10 % HCl y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se lavó entonces tres veces con agua antes de retirar el disolvente bajo presión reducida. El residuo se usó sin purificación posterior (1.0 g, 95 %).

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 7.48 (8H, m), 4.91 (2H, s).

MS m/z 400, 402, 404 ($M+H$)⁺.

Paso C Cloruro de 3-(azidometil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carbonilo

Ácido 3-(azidometil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (1.0 g, 2.56 mmol) se disolvió en DCM (14 ml) y cloruro de oxalilo (1.08 ml, 12.81 mmol) se agregó a temperatura de la sala seguido por una gota de DMF, lo cual resultó en formación de gas. La mezcla se agitó a temperatura de la sala por 40 minutos, luego de lo cual los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se usó sin purificación posterior (1.0 g, 95 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (4H, m), 7.37 (4H, m), 4.86 (2H, s).

MS m/z 414, 416, 418 ($M+H$)⁺.

Paso D 3-(azidometil)-5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Una mezcla de 1-aminopiperidina (687.1 mg, 5.03 mmol), TEA (1.36 ml, 9.75 mmol) y DCM (10 ml) se agregó a cloruro de 3-(azidometil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carbonilo (1.0 g, 2.44 mmol) disuelto en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 2.5 días, luego de lo cual la fase orgánica se extrajo dos veces con agua antes de retirar el

161

de destello (SiO₂, DCM:acetato de etilo, 0 % a 7 % acetato de etilo) para producir el compuesto del título (1005 mg, 85 %) como un polvo amarillo pálido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (1H, s), 7.41 (8H, m), 5.12 (2H, s), 2.90 (4H, s), 1.78 (4H, m), 1.47 (2H, s).

MS *m/z* 482, 484, 486 (M+H)⁺.

Paso E 5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-il-3-[(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]pirazin-2-carboxamida

Pentino (0.021 ml, 0.210 mmol) se agregó a 3-(azidometil)-5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida, (50.6 mg, 0.105 mmol) disuelta en una mezcla 1:1 de agua y alcohol *terc*-butílico (1.4 ml). Ascorbato de sodio se disolvió en una cantidad mínima de agua y se agregó a la mezcla de reacción. El sulfato de cobre, también disuelto en una cantidad mínima de agua, se agregó a la mezcla de reacción, lo que la hizo cambiar de color de blanco a rojo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 5 horas luego de lo cual se agregaron un equivalente más de pentino, 0.2 equivalente de ascorbato de sodio, 0.1 equivalente de sulfato de cobre y THF (2 ml).

La temperatura se aumentó a 40°C. Luego de tres días la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó tres veces con agua antes de retirar los disolventes bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de destello (SiO₂, DCM:acetato de etilo, 10 % a 100 % acetato de etilo) para producir el compuesto del título (23.3 mg, 40 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.35 (4H, m), 7.25 (4H, m), 6.28 (2H, s), 2.88 (4H, s), 2.72 (2H, t), 1.78 (4H, m), 1.71 (2H, q), 1.47 (2H, s), 0.96 (3H, t).

MS *m/z* 550 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[4-(1-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Ejemplo 21

162

piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

1-butin-3-ol (0.72 ml, 9.23 mmol) se agregó a una suspensión de 3-(azidometil)-5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida, (890 mg, 1.85 mmol) en tolueno (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C por cuatro días, se agregaron 5 equivalentes más de 1-butin-3-ol. Después de 18 horas el disolvente se retiró bajo presión reducida y los regio-isómeros se separaron HPLC preparatoria (columna Kromasil C8, acetato de amonio (acuoso, 0.1 M):acetonitrilo) para producir Ejemplo 20 (460 mg, 45 %) y Ejemplo 21 (405 mg, 39 %) como polvos amarillo pálido.

Ex. 20: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.38 (4H, m), 7.27 (4H, m), 6.33 (2H, s), 5.12 (1H, q), 2.91 (4H, s), 1.81 (4H, m), 1.62 (3H, d), 1.50 (2H, s).

MS m/z 552, 554, 556 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ex. 21: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.27 (8H, m), 6.43 (2H, AB-pattern), 5.07 (1H, q), 2.91 (4H, s), 1.80 (4H, m), 1.61 (3H, d), 1.49 (2H, s).

MS m/z 552, 554, 556 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 22

tert-butil { [1-({5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}carbamato

Ejemplo 23

tert-butil { [1-({5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}metil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]metil}carbamato

3-(azidometil)-5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida, (92.3 mg, 0.191 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml) y se agregó *tert*-butil prop-2-in-1-ilcarbamato (148.5 mg, 0.957 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C bajo N_2 . Después de 16 horas se agregaron otros 3 equivalentes de *tert*-butil prop-2-in-1-ilcarbamato. Después de 24 horas se redujo la temperatura a la temperatura de la sala por 2.5 días, luego se

163

más de *terc*-butil prop-2-in-1-ilcarbamato. Después de otras 24 horas el disolvente se retiró bajo presión reducida. Los isómeros se separaron por HPLC preparativa (Kromasil Ciano, heptano/acetato de etilo/FA/TEA 70/30/0.1/0.05) para producir Ejemplo 22 (9.4 mg, 8 %) y Ejemplo 23 (2.6 mg, 2 %) como polvos amarillo pálido.

Ejemplo 22: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.37 (4H, m), 7.26 (4H, m), 6.32 (2H, s), 5.10 (1H, s), 4.44 (2H, d), 2.90 (4H, t), 1.80 (4H, m), 1.49 (2H, m), 1.44 (9H, s).

MS m/z 637, 639, 641 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 23: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.26 (8H, m), 6.35 (2H, s), 4.98 (1H, s), 4.42 (2H, d), 2.90 (4H, s), 1.79 (4H, m), 1.48 (2H, m), 1.32 (9H, s).

MS m/z 637, 639, 641 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 24

Clorhidrato de 3-{[4-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Una mezcla de cloruro de tionilo (0.05 ml, 0.674 mmol) y metanol (0.2 ml) preparada a temperatura por debajo de cero se agregó a *terc*-butil {[1-({5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}carbamato (8.6 mg, 0.014 mmol) disuelto en metanol (0.05 ml) a temperatura por debajo de cero. El baño helado se retiró después de la adición. Luego de 2 horas 20 minutos, el disolvente se retiró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (5.8 mg, 74 %) como un polvo amarillo pálido.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (1H, s), 7.35 (8H, m), 6.36 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.46 (4H, s), 1.96 (4H, s), 1.66 (2H, s).

MS m/z 537, 539, 541 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 25:

Clorhidrato de 3-{[5-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

carbonil]pirazin-2-il}metil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]metil}carbamato (2.6 mg, 0.004 mmol) se trató con cloruro de tionilo (0.05 ml, 0.689 mmol) en metanol (0.2 ml) como se describe en Ejemplo 24, para producir el compuesto del título (1.9 mg, 80 %) como un polvo amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (1H, s), 7.40 (9H, m), 6.47 (2H, s), 4.47 (2H, s), 3.49 (4H, s), 1.98 (4H, s), 1.67 (2H, s).

MS m/z 537, 539, 541 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 26

5,6-bis(4-clorofenil)-3-(fenoximetil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Paso A Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(fenoximetil)pirazin-2-carboxilato

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato (0.157 g, 0.389 mmol) se disolvió en THF seco (3.9 mL) bajo argón. Se agregaron fenol (0.055 g, 0.584 mmol) y trifenilfosfina 0.123 g, 0.467 mmol). Luego de enfriar a 0°C se agregó gota a gota dietil azodicarboxilato (0.075 g, 0.43 mmol). Después de agitar a 0°C por 2 horas, el análisis TLC indicó la conversión completa del material de partida, y el matraz se puso en un congelador de un día para otro en espera de la purificación. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se transfirió a un matraz más grande con la ayuda de diclorometano. Se agregó gel de sílice (1 g) y los disolventes se evaporaron. El residuo sólido obtenido se puso en el tope de una columna pre-empacada (gel de sílice, heptano) y los productos se eluyeron con un gradiente EtOAc-diclorometano (0-70 %). Una segunda ronda de cromatografía de columna produjo etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(fenoximetil)pirazin-2-carboxilato como un aceite incoloro viscoso (0.129 g, 0.27 mmol, 69 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.40 (m, 4H), 7.35-7.29 (m, 6H), 7.02-6.98 (m, 3H), 5.58 (s, 2H), 4.44 (q, 7.0 Hz, 2H), 1.35 (t, 7.0 Hz, 3H).

HRMS Calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}]^+$: 479.0929. Hallado: 479.0938.

carboxamida

Clorhidrato de piperidin-1-amina (0.221 g, 1.62 mmol) se disolvió en diclorometano (1.5 mL) bajo argón y se agregó cuidadosamente trimetilaluminio (1.65 mL, 2.0 M en tolueno, 3.3 mmol) durante aprox. 5 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas y, como resultado, se obtuvo aprox. 0.51 M de solución de un reactivo de amida. 0.7 mL (0.36 mmol, aprox. 2 equivalentes) de esta solución patrón concentrada se agregó a etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(fenoximetil)pirazin-2-carboxilato (0.085 g, 0.18 mmol), que se había puesto en un matraz redondo seco bajo argón. Se obtuvo una solución roja, que se agitó a 50°C de un día para otro. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (30 mL). Se agregó HCl (acuoso, 2 M, 30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron consecutivamente con H₂O (15 mL) y salmuera (30 mL) antes de secar con MgSO₄. Luego de la evaporación de los disolventes el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice; EtoAc/heptano, 0-40 %) para producir 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(fenoximetil)-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida como un sólido amarillento crujiente (0.079 g, 0.15 mmol, 84 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (br s, 1H), 7.42-7.22 (m, 10H), 7.03-6.93 (m, 3H), 5.87 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.50-1.46 (m, 2H).

HRMS Calculado para [C₂₉H₂₆Cl₂N₄O₂+H]⁺: 533.1511. Hallado: 533.1480.

Ejemplo 275,6-bis(4-clorofenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Paso A Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)pirazin-2-carboxilato

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-formilpirazin-2-carboxilato (0.115 g, 0.287

(0.027 g, 0.32 mmol) (lo que produjo una solución de color anaranjado) y finalmente triacetoxiborohidruro de sodio (0.091 g, 0.43 mmol). La reacción se dejó agitar de un día para otro. A la mañana siguiente el análisis TLC indicó la conversión total del material de partida. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de EtOAc (30 mL). Se agregó NaHCO₃ (acuoso, saturado, 30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H₂O (15 mL) y salmuera (30 mL) antes de secar con MgSO₄. Al evaporar los disolventes el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice; EtOAc-diclorometano 0-20 %) para producir etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)pirazin-2-carboxilato como un aceite incoloro viscoso (0.125 g, 0.264 mmol, 92 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.41 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 4H), 4.49 (q, 7.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.69-3.66 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.47 (t, 7.3 Hz, 3H).

HRMS Calculado para [C₂₄H₂₃Cl₂N₃O₃+H]⁺: 472.1195. Hallado: 472.1182.

Paso B 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Clorhidrato de piperidin-1-amina (0.221 g, 1.62 mmol) se disolvió en diclorometano (1.5 mL) bajo argón y se agregó lentamente trimetilaluminio (1.65 mL, 2.0 M en tolueno, 3.3 mmol) durante aprox. 5 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas y, como resultado, se obtuvo aprox. 0.51 M de solución de un reactivo de amida. 0.8 mL (0.36 mmol, aprox. 2 equivalentes) de esta solución patrón concentrada se agregó a etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)pirazin-2-carboxilato (0.094 g, 0.20 mmol), que se había puesto en un matraz redondo seco bajo argón. Se obtuvo una solución roja, la cual se agitó a 50°C de un día para otro. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (30 mL). Se agregó H₂O (30

La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (4 x 10 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera (30 mL) antes de secar con MgSO_4 . Al evaporar los disolventes el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice;

EtOAc-diclorometano 0-100%) para producir 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida como un aceite amarillento viscoso (0.077 g, 0.15 mmol, 73%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (br s, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.36-7.27 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 3.73-3.69 (m, 4H), 2.92-2.88 (m, 4H), 2.71-2.68 (m, 4H), 1.81-1.74 (m, 4H), 1.49-1.46 (m, 2H).

HRMS Calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}]^+$: 526.1777. Hallado: 526.1781.

Ejemplo 28

5,6-bis(4-clorofenil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Paso A Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(piperidin-1-ilmetil)pirazin-2-carboxilato

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-formilpirazin-2-carboxilato (0.069 g, 0.17 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (0.6 mL). Se agregó piperidina (0.016 g, 0.19 mmol) (que produjo una solución de color anaranjado) y finalmente triacetoxiborohidruro de sodio (0.055 g, 0.26 mmol). La reacción se dejó agitar de un día para otro. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de EtOAc (30 mL). Se agregó NaHCO_3 (acuoso, saturado, 30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con EtOAc (2 x 10 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H_2O (10 mL) y salmuera (25 mL) antes de secar con MgSO_4 . Al evaporar los disolventes el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice; EtOAc-diclorometano 0-50 %) para producir etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(piperidin-1-ilmetil)pirazin-2-carboxilato como un sólido amarillento (0.051 g, 0.11 mmol, 63 %).

(q, 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.55-2.35 (m, 4H), 1.57-1.48 (m, 4H), 1.48-1.35 (m, 5H).

HRMS Calculado para $[C_{25}H_{25}Cl_2N_3O_2+H]^+$: 470.1402. Hallado: 470.1368.

Paso B 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Clorhidrato de piperidin-1-amina (0.221 g, 1.62 mmol) se disolvió en diclorometano (1.5 mL) bajo argón y trimetilaluminio (1.65 mL, 2.0 M en tolueno, 3.3 mmol) se agregó lentamente durante aprox. 5 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas y, como resultado, se obtuvo aprox. 0.51 M de solución de reactivo de amida. 0.39 mL (0.20 mmol, aprox. 3 equivalente) de esta solución patrón concentrada se agregó a etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(piperidin-1-ilmetil)pirazin-2-carboxilato (0.032g, 0.068 mmol) que se había puesto en un matraz redondo seco bajo argón. Se obtuvo una solución roja, la cual se agitó a 50°C de un día para otro. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se agregó diclorometano (aprox. 3 mL) seguido por HCl (acuoso, 2 M, aprox. 1 mL). La mezcla se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (30 mL) y se agregó H₂O (30 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó a aprox. 8 con NaOH (acuoso, 2 M). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (4 x 10 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera (30 mL) antes de secar con MgSO₄. Al evaporar los disolventes el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice; EtOH-tolueno 0-6 %) para producir 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida como un aceite viscoso amarillo (0.029 g). La purificación posterior por HPLC preparativa (CH₃CN-H₂O (tampón NH₄OAc), 75-100 % durante 60 minutos) produjo el compuesto deseado (0.017 g, 0.032 mmol, 48 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.43 (br s, 1H), 7.47-7.37 (m, 4H), 7.33-7.26

4H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.54-1.40 (m, 4H).

HRMS Calculado para $[C_{28}H_{31}Cl_2N_5O+H]^+$: 524.1984. Hallado: 524.2031.

Ejemplo 29

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohex-2-en-1-iloxi)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Paso A Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohex-2-en-1-iloxi)metil] pirazin-2-carboxílico

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato (0.139 g, 0.345 mmol) se disolvió en diclorometano (1.7 mL). Se agregaron 3-bromociclohexeno (0.139 g, 0.862 mmol) y sulfato hidrogenado de tetrabutilamonio (0.012 g, 0.034 mmol). Finalmente, se agregó NaOH (acuoso, 50 % p/p, 1.7 mL) produciendo inmediatamente una solución intensamente roja. Después de agitar vigorosamente por 4 horas se agregó otra porción de 3-bromociclohexeno (0.139 g, 0.862 mmol) y la reacción se agitó de un día para otro. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (30 mL).

Se agregó HCl (acuoso, 2 M, 30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera (30 mL) antes de secar con $MgSO_4$. Luego de la evaporación de los disolventes el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice). Los productos se eluyeron con dos gradientes sucesivas: en primer lugar, EtOAc-heptano 0-50 % y, en segundo, EtOAc-heptano 50-60 % con $HCOOH$ (1 % v/v) agregado al eluyente. Se obtuvo ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohex-2-en-1-iloxi)metil]pirazin-2-carboxílico como un sólido amorfo, parduzco (0.084 g, 0.18 mmol, 53 %).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50-7.31 (m, 8H), 5.90 (br s, 2H), 5.29 (d, 12.5 Hz, 1H), 5.22 (d, 12.5 Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 2.16-1.46 (m, 6H).

2-carboxilato

Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohex-2-en-1-iloxi)metil]pirazin-2-carboxílico (0.073 g, 0.16 mmol) se disolvió en diclorometano (1.6 mL). Se agregó MeOH (0.4 mL), (trimetilsilil)diazometano (105 µL, 0.21 mmol, 2 M en hexanos) gota a gota a una velocidad que permitiera mantener la evolución de gas bajo control. Después de agitar de un día para otro, la mezcla de reacción se transfirió a un matraz más grande con la ayuda de diclorometano. Se agregó gel de sílice (1 g) y los disolventes se evaporaron. El residuo obtenido se puso en el tope de una columna preempacada (gel de sílice; heptano) y los productos se eluyeron con una gradiente EtOAc-heptano (0-10 %). Se obtuvo metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohex-2-en-1-iloxi)metil]pirazin-2-carboxilato como un aceite incoloro, viscoso (0.057 g, 0.12 mmol, 76%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.39 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 4H), 5.95-5.75 (m, 2H), 5.06 (d, 12.1 Hz, 1H), 5.00 (d, 12.1 Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.20-1.40 (m, 6H).

HRMS Calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3+\text{H}]^+$: 469.1086. Hallado: 469.1083.

Paso C 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohex-2-en-1-iloxi)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Clorhidrato de piperidin-1-amina (0.272 g, 2.00 mmol) se disolvió en diclorometano (2.0 mL) bajo argón y trimetilaluminio (2.0 mL, 2.0 M en tolueno, 4.0 mmol) se agregó cuidadosamente durante aprox. 5 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas y, como resultado, se obtuvo aprox. 0.50 M de solución de reactivo de amida. 0.56 mL (0.28 mmol, aprox. 3 equivalentes) de esta solución patrón concentrada se agregó a metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohex-2-en-1-iloxi)metil]pirazin-2-carboxilato (0.044g, 0.094 mmol), que se había puesto en un matraz redondo seco bajo argón. Se obtuvo una solución roja, la cual se agitó a 50°C de un día para otro. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se agregó tolueno (aprox. 3 mL) seguido por HCl (acuoso, 2

ayuda de diclorometano (30 mL) y se agregó H₂O (30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (4 x 10 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera (30 mL) antes de secar con MgSO₄. Luego de la evaporación de los disolventes el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice; EtOAc-heptano 0-70 %) para producir 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohex-2-en-1-iloxi)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida como un sólido amarillento (0.036 g, 0.067 mmol, 71 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (br s, -NH, 1H), 7.51-7.31 (m, 8H), 5.88 (br s, 2H), 5.24 (d, 12.5 Hz, 1H), 5.19 (d, 12.5 Hz, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.20-1.40 (m, 12H). HRMS Calculado para [C₂₉H₃₀Cl₂N₄O₂+H]⁺ 537.1824. Hallado: 537.1823.

Ejemplo 30

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohexiloxi)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Paso A Etil 3-(bromometil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxilato

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato (0.100 g, 0.248 mmol) se disolvió en diclorometano (2.5 mL) y se agregó trifenilfosfina (0.072 g, 0.27 mmol). Al enfriar a 0°C, se agregó tetrabromuro de carbono (0.123 g, 0.372 g) en una porción. La solución se tornó gradualmente amarilla. Después de agitar a 0°C por 1 hora, se retiró el baño de hielo y se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente. Se agitó de un día para otro. A la mañana siguiente el consumo del material de partida era completo, basado en TLC. La mezcla de reacción se transfirió a un frasco más grande con la ayuda de diclorometano. Se agregó gel de sílice (1 g) y los disolventes se evaporaron. El residuo obtenido se puso en el tope de una columna pre-empacada (gel de sílice; heptano) y los productos se eluyeron con una gradiente de diclorometano-heptano (0-70 %). Se obtuvo etil 3-(bromometil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxilato como un aceite incoloro (0.061 g, 0.13

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.42 (m, 4H), 7.38-7.28 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.54 (q, 7.2 Hz, 2H), 1.48 (t, 7.1 Hz, 3H).

HRMS Calculado para [C₂₀H₁₅Cl₂N₂O₂+H]⁺: 464.9772. Hallado: 464.9785.

Paso B Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohexiloxi)metil]pirazin-2-carboxílico

Etil 3-(bromometil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxilato (0.045 g, 0.097 mmol) se disolvió en diclorometano (1.5 mL). Se agregaron sulfato hidrogenado de tetrabutilamonio (0.003 g, 0.01 mmol) y ciclohexanol (0.048 g, 0.48 mmol). Finalmente, se agregó NaOH (acuoso, 50 % p/p, 0.5 mL) y la solución tomó un color anaranjado. La mezcla se agitó vigorosamente de un día para otro. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (30 mL). Se agregó HCl (acuoso, 2 M, 30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera (30 mL) antes de secar con MgSO₄. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo obtenido, que contenía ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohexiloxi)metil]pirazin-2-carboxílico, se usó como tal en el siguiente paso.

Paso C Metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohexiloxi)metil]pirazin-2-carboxilato

Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohexiloxi)metil]pirazin-2-carboxílico crudo (véase más arriba) se disolvió en diclorometano (2.0 mL). Se agregó MeOH (0.5 mL). Finalmente, se agregó gota a gota (trimetilsilil)diazometano (100 µL, 0.2 mmol, 2 M en hexanos) a una velocidad que permitiera mantener la evolución de gas bajo control. Después de agitar de un día para otro, la mezcla de reacción se transfirió a un matraz más grande con la ayuda de diclorometano. Se agregó gel de sílice (0.5 g) y los disolventes se evaporaron. El residuo obtenido se puso

productos se eluyeron con una gradiente de EtOAc-heptano (0-25 %). Se obtuvo metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohexiloxi)metil]pirazin-2-carboxilato como un semi-sólido incoloro (0.006 g, 0.013 mmol, 13 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.38 (m, 4H), 7.34-7.27 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.42-1.14 (m, 6H).

Paso D 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohexiloxi)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Clorhidrato de piperidin-1-amina (0.342 g, 2.50 mmol) se disolvió en diclorometano (2.5 mL) bajo argón, y trimetilaluminio (2.5 mL, 2.0 M en tolueno, 5.0 mmol) se agregó cuidadosamente durante aprox. 5 min. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas y, como resultado, se obtuvo aprox. 0.50 M de solución de reactivo de amida. 0.50 mL (0.25 mmol, aprox. 24 equivalentes) de esta solución patrón concentrada se agregó a metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohexiloxi)metil]pirazin-2-carboxilato (0.005g, 0.011 mmol), que se había puesto en un matraz redondo seco bajo argón. Se obtuvo una solución roja, la cual se agitó a 50°C de un día para otro. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se agregó diclorometano (aprox. 3 mL) seguido por HCl (acuoso, 2 M, aprox. 1 mL). La mezcla se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (30 mL) y se agregó H_2O (30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H_2O (10 mL) y salmuera (30 mL) antes de secar con MgSO_4 . Luego de la evaporación de los disolventes el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice; EtOAc-heptano 0-50%) para producir 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohexiloxi)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida como un aceite amarillento viscoso (0.004 g, 0.0074 mmol, 70 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (br s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.42-7.27

2H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.50-1.14 (m, 10H).

HRMS Calculado para $[C_{29}H_{32}Cl_2N_4O_2+H]^+$: 539.1981. Hallado: 539.1987.

Ejemplo 31

5,6-Bis(4-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-N'-piperidin-1-ilpirazin-2,3-dicarboxamida;

PyBOP (228 mg, 0.439 mmol), disuelto en DCM (1 ml), se agregó a una mezcla de ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxílico (120 mg, 0.255 mmol) y 2-aminoetanol (25 μ l, 0.415 mmol) en DCM (4 ml) y TEA (0.5 ml), a 0°C. La reacción se continuó a 0°C por 15 minutos, y luego a temperatura de la sala 4 horas. Se había formado un precipitado. El disolvente se evaporó y la mezcla se disolvió en acetato de etilo, se extrajo con agua y se secó sobre $MgSO_4$. El producto se purificó por cromatografía de destello (SiO_2 , tolueno:acetato de etilo 1:9) y después de HPLC preparatoria (columna Kromasil C8, acetato de amonio (acuoso, 0.1M):acetonitrilo, el producto llegó a alrededor de 80% acetonitrilo) para producir el compuesto del título, como un polvo blanco (55 mg, 42%).

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 8.74 y 8.20 (s, 1H), 8.42-8.33 y 8.25-8.18 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 4H), 7.41-7.31 (m, 4H), 4.30-3.90 (br, 1H), 3.70-3.52 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 2.95-2.40 (m, 4H), 1.70-1.62 y 1.38-1.10 (m, 4H), 1.46-1.38 y 1.38-1.10 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.25, 165.84, 163.78, 162.61, 152.18, 151.22, 150.73, 148.96, 148.10, 143.88, 142.19, 138.32, 136.32, 136.21, 136.00, 135.61, 135.23, 135.10, 131.23, 129.09, 129.01, 61.86, 61.38, 56.90, 42.79, 42.46, 25.39, 25.18, 23.25, 23.04.

HRMS Calculado para $[C_{25}H_{25}O_5Cl_2+H]^+$: 514.141. Hallado: 514.144.

Ejemplo 32

5,6-bis(4-clorofenil)-N-(3-hidroxibutil)-N'-piperidin-1-ilpirazin-2,3-dicarboxamida;

PyBOP (245 mg, 0.470 mmol), disuelto en DCM (1 ml), se agregó a una

175

ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxílico (136 mg, 0.289 mmol) y 4-amino-2-butanol (40 mg, 0.449 mmol) en DCM (4 ml) y TEA (1 ml), a 0°C. La reacción se continuó a 0°C por 15 minutos y después a temperatura de la sala 5 horas. La mezcla se extrajo con agua y se secó sobre MgSO₄. El residuo se purificó por cromatografía de destello (SiO₂, acetato de etilo) para producir el compuesto del título como un polvo ligeramente amarillo (104 mg, 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 y 7.81 (t, 1H), 7.86 y 7.60 (s, 1H), 7.45-7.25 (m, 8H), 3.96-3.88 y 3.88-3.73 (m, 1H), 3.88-3.73 y 3.46-3.30 (m, 2H), 3.40-3.20 y 2.80-2.50 (br, 1H), 2.96-2.88 y 2.88-2.40 (m, 4H), 1.80-1.53 (m, 2H), 1.80-1.65 y 1.35-1.20 (m, 4H), 1.45-1.35 y 1.20-1.10 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.20, 165.13, 163.63, 152.32, 151.02, 150.80, 148.93, 148.31, 143.41, 142.95, 137.99, 136.28, 136.30, 136.19, 136.02, 135.74, 135.66, 135.32, 135.30, 131.27, 131.22, 129.13, 129.02, 65.74, 65.38, 56.92, 38.81, 38.47, 37.27, 36.78, 25.43, 23.60, 23.52, 23.36, 23.05.

HRMS Calculado para [C₂₇H₂₉N₅O₃Cl₂+H]⁺: 542.173. Hallado: 542.176.

Ejemplo 33

5,6-Bis(4-clorofenil)-N-(3-hidroxipropil)-N'-piperidin-1-ilpirazin-2,3-dicarboxamida

PyBOP (193 mg, 0.371 mmol), disuelto en DCM (1 ml), se agregó a una mezcla de ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxílico (91 mg, 0.194 mmol), 1-amino-2-propanol (111 mg, 1.47 mmol) y TEA (1 ml), en DCM (3 ml) a 0°C. La reacción se continuó a 0°C por 15 minutos y después a temperatura de la sala 5 horas. La mezcla se extrajo con agua y secó sobre MgSO₄. El residuo se purificó por cromatografía de destello (SiO₂, tolueno:acetato de etilo, el producto llegó a alrededor 80% acetato de etilo) para producir el compuesto del título un polvo ligeramente amarillo (69 mg, 67%).

✓ 170

7.26-7.21 (m, 1H), 7.44-7.24 (m 8H), 4.16-4.06 y 4.06-3.96 (m, 1H), 3.65-3.51 y 3.40-3.29 (m, 2H), 2.96-2.88 y 2.88-2.50 (m, 4H), 1.77-1.67 y 1.35-1.20 (m, 4H), 1.48-1.38 y 1.35-1.20 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.12, 165.84, 163.71, 162.52, 152.25, 151.35, 150.68, 148.94, 148.24, 144.20, 142.12, 138.29, 136.36, 136.19, 136.01, 135.73, 135.63, 135.25, 135.15, 131.25, 131.20, 129.12, 129.01, 67.40, 66.81, 56.94, 47.58, 47.15, 25.38, 25.15, 23.29, 23.06, 21.04, 20.78.

HRMS Calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{Cl}_2+\text{H}]^+$: 528.157. Hallado: 528.156.

Ejemplo 34

Terc-butil 5,6-bis(4-metilfenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato

Paso A 5,6-Bis(4-metilfenil)pirazin-2,3-dicarbonitrilo

1,2-Bis(4-metilfenil)etano-1,2-diona (3.0 g, 12.59 mmol) y (2Z)-2,3-diaminobut-2-enodinitrilo (1.5 g, 13.88 mmol) se hicieron refluir 29 horas en etanol/agua (3:1, 40 ml) y ácido acético (1 ml). La mezcla se enfrió a temperatura de la sala y se agregaron 30 ml de agua. El producto se recogió por filtración y se lavó con agua, etanol y éter dietílico. Finalmente el producto se purificó por recristalización de DCM/heptano (3.0 g, 76%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, 4H), 7.16 (d, 4H), 2.39 (s, 6H).

MS m/z 309 (M-H) $^-$

Paso B Ácido 5,6-bis(4-metilfenil)pirazin-2,3-dicarboxílico

5,6-Bis(4-metilfenil)pirazin-2,3-dicarbonitrilo (1.5g, 4.83 mmol), hidróxido de potasio (2.79 g, 49.78 mmol) y peróxido de hidrógeno (13 ml, 30%, acuoso) se suspendieron en agua (100 ml) y se calentaron a 35 °C, y la temperatura se mantuvo 1 hora para permitir que disminuyera la formación de espuma. La temperatura se aumentó después lentamente a 65 °C y la reacción se continuó a esa temperatura 40 horas. La mezcla se enfrió a temperatura de la sala y el pH disminuyó a 3 por la adición de HCl (acuoso). El producto se recogió por filtración y se lavó con agua (450 ml) para producir el compuesto del título como un polvo amarillento (1.4 g,

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40 (d, 4H), 7.11 (d, 4H), 2.32 (s, 6H).

MS m/z 349 (M+H)⁺.

Paso C 2,3-bis(4-metilfenil)furo[3,4-*b*]pirazin- 5,7-diona

Ácido 5,6-bis(4-metilfenil)pirazin-2,3-dicarboxílico (590mg, 1.69mmol) se hizo refluir 15 horas en cloruro de acetilo (15 ml, 210.2 mmol). La solución se enfrió a temperatura de la sala y el producto se secó por co-evaporación con tolueno a presión reducida tres veces para producir el compuesto del título (559 mg, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 4H), 7.15 (d, 4H), 2.38 (s, 6H).

Paso D Ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6-bis(4-metil]fenil)pirazin-2-carboxílico

A una suspensión de 2,3-bis(4-metilfenil)furo[3,4-*b*]pirazin-5,7-diona (160mg, 0.484 mmol) en DCM (3ml) se agregaron una solución de *terc*-butanol (54 mg, 0.727 mmol) en DCM (1 ml) y 4-dimetilaminopiridina (74 mg, 0.605 mmol). La reacción se continuó a temperatura de la sala 2.5 horas. El disolvente se evaporó y se agregaron tolueno y HCl (2M). Se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo con agua y secó sobre MgSO₄. El producto contenía alrededor de 30% de ácido 5,6-bis(4-metilfenil)pirazin-2,3-dicarboxílico pero se usó sin purificación posterior en Paso E (104 mg, 53% de rendimiento estimado).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.40-9.90 (br, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 7.15-7.07 (m, 4H), 2.36 (s, 6H), 1.70 (s, 9H).

MS m/z 405 (M+H)⁺.

Paso E *terc*-butil 5,6-bis(4-metilfenil)-3-[(piperidin-1-ilamino) carbonil]pirazin-2-carboxilato

PyBOP (312 mg, 0.599 mmol), disuelto en DCM (1ml), se agregó a una mezcla de ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6-bis(4-metilfenil)pirazin-2-carboxílico (105 mg, 0.259 mmol) y cloruro de piperidin-1-aminio (78 mg,

a 0°C por 15 minutos y después a temperatura de la sala 4 horas. La mezcla se extrajo con agua y se secó sobre MgSO₄. Se purificó por cromatografía de destello (SiO₂, tolueno:acetato de etilo 9:1) para producir el compuesto del título como un polvo amarillento (115 mg, 91%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.48-7.32 (m, 4H), 7.27-7.07 (m, 4H), 2.94-2.82 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 4H), 1.68 (s, 9H), 1.50-1.40 (m, 2H).

HRMS Calculado para [C₂₉H₃₄N₄O₃+H]⁺: 487.271. Hallado: 487.271.

Ejemplo 35

5,6-Bis(4-metilfenil)-N-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil)pirazin-2-carboxamida

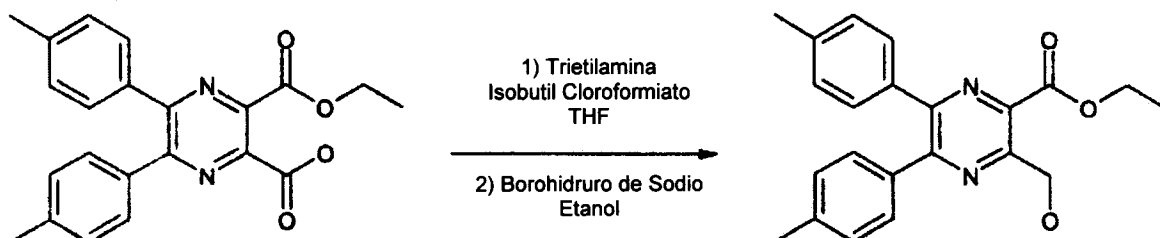
Paso A Ácido 3-etoxicarbonil)-5,6-bis(4-metilfenil)pirazin-2-carboxílico

Una mezcla de 2,3-bis(4-metilfenil)furo[3,4-b] pirazin- 5,7-diona (399 mg, 1.21 mmol) y etanol (10 ml, 173.8 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura de la sala por 28 horas. El producto se secó por co-evaporación con tolueno a presión reducida. El producto contenía alrededor de 10% de ácido 5,6-bis(4-metilfenil)pirazin-2,3-dicarboxílico pero se usó sin purificación posterior en el siguiente paso (451 mg, 89%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.80-10.50 (br, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 7.15-7.00 (m, 4H), 4.55 (q, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.45 (t, 3H).

MS m/z 377 (M+H)⁺

Paso B Etil 3-(hidroximetil)-5,6-bis(4-metilfenil)pirazin-2-carboxilato



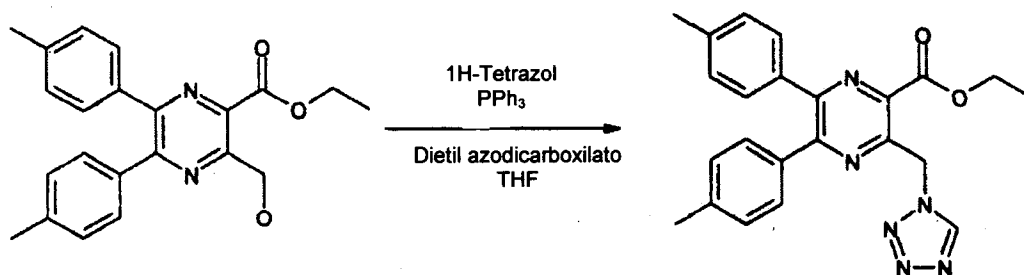
Ácido 3-etoxicarbonil)-5,6-bis(4-metilfenil)pirazin-2-carboxílico (451 mg,

gota TEA (210 μ l, 1.51 mmol) y cloroformiato de isobutilo (182 μ l, 1.40 mmol) y la reacción se continuó a -78°C por 80 minutos y después a 0°C por 70 minutos. La mezcla se agregó luego a una suspensión recién preparada de borohidruro de sodio (106 mg, 2.80 mmol) en etanol (10 ml), que se había preparado a 0°C . La reacción se continuó a 0°C por 1.5 horas y luego se extinguió con la adición de ácido acético (3 ml). Se dejó calentar a temperatura de la sala y se agregaron DCM y agua. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 (10%, acuoso) y agua y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida a temperatura de la sala. El residuo se purificó por cromatografía de destello (SiO_2 , DCM:acetato de etilo, el producto alcanzó alrededor de 1% acetato de etilo) para producir el compuesto del título (151 mg, 38%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.40 (m, 4H), 7.16-7.10 (m, 4H), 5.15 (d, 2H), 4.49 (q, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

MS m/z 363 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso C Etil 5,6-bis(4-metilfenil)-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil)pirazin-2-carboxilato



A una mezcla de etil 3-(hidroximetil)-5,6-bis(4-metilfenil)pirazin-2-carboxilato (85 mg, 0.234 mmol), 1H-tetrazol (26 mg, 0.371 mmol) y trifenilfosfina (74 mg, 0.283 mmol) en THF seco (3 ml) a 0°C bajo $\text{N}_2(\text{g})$ se agregó dietil azodicarboxilato (49 μ l, 0.260 mmol) gota a gota y la agitación se continuó a 0°C bajo $\text{N}_2(\text{g})$ por 3 horas y luego a temperatura de la sala bajo $\text{N}_2(\text{g})$ por 2 horas. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC preparatoria (columna Kromasil C8, acetato de amonio (acuoso, 0.1M):acetonitrilo, el producto alcanzó alrededor de 100% acetonitrilo) para producir el compuesto del título (20 mg, 20%).

(d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.26 (s, 2H), 4.52 (q, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.47 (t, 3H).

MS m/z 415 (M+H)⁺.

Paso D 5,6-Bis(4-metilfenil)-N-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil)pirazin-2-carboxamida

Una solución de trimetil aluminio (2 ml, 2M en tolueno) se agregó a una solución de cloruro de piperidin-1-aminio (272 mg, 2.72 mmol) en DCM (2ml). Se agitó por 1 hora a temperatura de la sala bajo N₂(g). 290μl de la solución se agregaron a etil 5,6-bis(4-metilfenil)-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil)pirazin-2-carboxilato (20 mg, 0.048 mmol) y la agitación se continuó a temperatura de la sala bajo N₂(g) por 5 horas. La mezcla se enfrió a 0°C, se diluyó con DCM (2ml) y se extinguió con HCl (concentrado). La mezcla se neutralizó luego con NaOH (acuoso). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con agua y secó sobre MgSO₄. Finalmente el producto se purificó por cromatografía de destello (SiO₂, tolueno:acetato de etilo; el producto alcanzó alrededor de 40% acetato de etilo) para producir el compuesto del título como un polvo amarillento (11 mg, 50%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.41 (s, 2H), 2.92-2.84 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H).

HRMS Calculado para [C₂₆H₂₈N₈O+H]⁺: 469.246. Hallado: 469.247.

Ejemplo 36

5,6-Bis(4-metilfenil)-N-piperidin-1-il-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida

Paso A Etil 5,6-bis(4-metilfenil)-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxilato

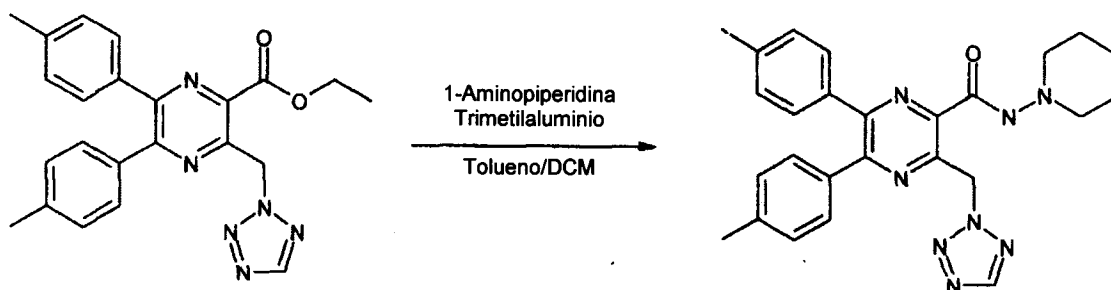
El compuesto del título (28 mg, 28%) se formó como un isómero en Paso C Ejemplo 35 y se aisló por HPLC preparatoria (columna Kromasil C8,

alrededor de 100% acetonitrilo)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.50 (s, 2H), 4.50 (q, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

MS m/z 415($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso B 5,6-Bis(4-metilfenil)-N-piperidin-1-il-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida



Se preparó como se describe en Ejemplo 35 Paso D. La purificación se realizó por HPLC preparatoria (columna Kromasil C8, acetato de amonio (aq, 0.1M):acetonitrilo, el producto surgió a alrededor de 100% acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un polvo blanco (13 mg, 42%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85-8.65 (br, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.68 (s, 2H), 2.96-2.88 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.52-1.43 (m, 2H).

HRMS Calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}+\text{H}]^+$: 469.246. Hallado: 469.246.

Ejemplo 37

5,6-Bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-il-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida

Paso A Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxilato y etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil)pirazin-2-carboxilato

A una solución de etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato (0.32 g, 0.80 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregaron 1H-tetrazol (84 mg, 1.20 mmol) y trifenilfosfina (0.25 g, 0.96 mmol). Al

mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 1 hora.

El disolvente se retiró bajo presión reducida y la separación por HPLC preparativa produjo dos isómeros: etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxilato (180 mg, 50%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.22 (d, 4H), 6.52 (s, 2H), 4.53 (q, 2H), 1.47 (t, 3H).

MS *m/z* 455 (M+H)⁺

y etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)pirazin-2-carboxilato (88 mg, 24%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.27 (d, 4H), 6.29 (s, 2H), 4.55 (q, 2H), 1.49 (t, 3H).

MS *m/z* 455 (M+H)⁺.

Paso B 5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida

Clorhidrato de piperidin-1-amina (0.54 g, 3.98 mmol) se disolvió en diclorometano (4.0 ml) bajo argón y trimetilaluminio (2.0 ml, 2.0 M en tolueno, 4 mmol) se agregó cuidadosamente durante 5 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. 2.4 ml (1.2 mmol) de esta solución se agregaron a etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxilato (180 mg, 0.40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45°C de un día para otro. Se enfrió a 0°C y se extinguió con HCl (acuoso, 2 M, 2.5 mL). La mezcla se diluyó con diclorometano y se neutralizó con la adición de KOH (acuoso, 2 M). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H₂O antes de secar con Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título (152 mg, 76%) como un sólido amarillo pálido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.36 (d, 4H), 7.19 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.68 (s, 2H), 2.93-2.89 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 4H), 1.50-1.45 (m, 2H).

Ejemplo 38

5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil)pirazin-2-carboxamida

Clorhidrato de piperidin-1-amina (0.54 g, 3.98 mmol) se disolvió en diclorometano (4.0 ml) bajo argón y trimetilaluminio (4.0 ml, 2.0 M en tolueno, 8 mmol) se agregó cuidadosamente durante 5 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 hora. 0.52 ml (0.26 mmol) de esta solución patrón concentrada se agregó a etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil)pirazin-2-carboxilato, de Ejemplo 37, Paso A (35 mg, 0.08 mmol) y la solución de reacción se agitó a 45°C de un día para otro. La solución de reacción se enfrió a 0°C y se extinguió con HCl (acuoso, 2 M, 0.5 mL). La mezcla se diluyó con diclorometano y se neutralizó con la adición de KOH (acuoso, 2 M). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H₂O antes de secar con Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título (12 mg, 27%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.37 (d, 4H), 7.25 (s, 4H), 6.41 (s, 2H), 2.92-2.86 (m, 4H), 1.83-1.77 (m, 4H), 1.52-1.46 (m, 2H).

MS *m/z* 509 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

5,6-bis(4-clorofenil)-N-(4,4-difluorociclohexil)-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida

(4,4-Difluorociclohexil)amina (0.54 g, 4 mmol) se disolvió en diclorometano (4.0 ml) bajo argón y se agregó cuidadosamente trimetilaluminio (2.0 ml, 2.0 M en tolueno, 6 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. 1.32 ml (0.65 mmol) de esta solución patrón concentrada se agregó a etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(2H-tetrazol-2-

se agitó a 45°C de un día para otro. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se extinguió con 2M de HCl. La mezcla se diluyó con diclorometano y se neutralizó con la adición de 2M KOH. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O antes de secar con Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título (106 mg, 89%) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.37 (s, 4H), 7.22 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.70 (s, 2H), 4.19-4.06 (m, 1H), 2.24-1.66 (m, 8H).

MS *m/z* 544 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

5,6-bis(4-clorofenil)-N-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida

Paso A Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxílico

A una solución de etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxilato (200 mg, 0.44 mmol) en acetonitrilo se agregaron una solución de hidróxido de litio (42 mg, 1.76 mmol) en agua (3.0 ml) y tetrahidrofurano (3 ml). La solución de reacción se agitó en temperatura de la sala de un día para otro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y se agregó agua al residuo. La fase acuosa se acidificó agregando 1M de HCl y se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas recogidas se evaporaron para producir el compuesto del título (187 mg, 100%) como un sólido blanco.

MS *m/z* 427 (M+H)⁺.

Paso B 5,6-bis(4-clorofenil)-N-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida

A una solución de ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxílico (79 mg, 0.19 mmol) y 4,4-difluoropiperidin-1-amina

✓ 125

hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitri-pirrolidinofosfonio (192 mg, 0.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó en temperatura de la sala de un día para otro. La mezcla se diluyó con diclorometano y la fase orgánica se lavó con 2M HCl (acuoso) y NaHCO₃ (acuoso). El disolvente se retiró bajo presión reducida y la purificación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (27 mg, 27%) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.67 (s, 2H), 3.14-3.10 (m, 4H), 2.28-2.18 (m, 4H).

MS *m/z* 545 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(2-metoxietoxi)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Paso A Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(2-metoxietoxi)metil]pirazin-2-carboxílico

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato (0.119 g, 0.294 mmol) se disolvió en diclorometano (1.4 mL). Se agregaron 1-bromo-2-metoxietano (1.075 g, 7.35 mmol) y sulfato hidrogenado de tetrabutilamonio (10 mg, 0.029 mmol) y luego NaOH (acuoso, 50 % p/p, 1.4 mL). La mezcla adoptó rápidamente un color anaranjado, que se descoloró luego gradualmente con el tiempo. Se agitó vigorosamente de un día para otro. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de agregar lentamente (gota a gota) HCl (acuoso, 4 M, 30 mL). La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (4 x 15 mL). Las fases orgánicas recogidas se secaron con MgSO₄. Luego de la evaporación de los disolventes el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc-heptano, 0-70 %; después de alcanzar 70 % EtOAc, se agregó ácido fórmico al eluyente, 1 % v/v) para producir ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(2-metoxietoxi)metil]pirazin-2-carboxílico (64 mg, 0.15

186

como tal en el siguiente paso.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.44-7.28 (m, 6H), 5.27 (s, 2H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.40 (s, 3H).

Paso B Metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(2-metoxietoxi)metil]pirazin-2-carboxilato

A una solución de ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(2-metoxietoxi)metil]pirazin-2-carboxílico (61 mg, 0.14 mmol) en diclorometano (1.6 mL) se agregó MeOH (0.4 mL). Se agregó gota a gota diazometano de trimetilsililo (0.088 mL, 2.0 M en hexanos, 0.18 mmol) a una velocidad tal que se mantuviera la evolución de nitrógeno bajo control. Se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. A la mañana siguiente se agregó gel de sílice (aprox. 0.5 g) y los disolventes se evaporaron. El residuo sólido obtenido se puso en el tope de una columna pre-empacada (gel de sílice, heptano) y el producto se eluyó con una gradiente de EtOAc-heptano (0-70 %). El metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(2-metoxietoxi)metil]pirazin-2-carboxilato (52 mg, 0.12 mmol, 83 %) se obtuvo como un aceite viscoso, incoloro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.34-7.31 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 3H).

Paso C 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(2-metoxietoxi)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

El clorhidrato de piperidin-1-amina (0.683 g, 5.00 mmol) se suspendió en tolueno seco (5.0 mL) bajo argón. Después de enfriar a 0 °C se agregó gota a gota trimetilaluminio (2.5 mL, 2 M en tolueno, 5.0 mmol). Una vez completa la adición de Me_3Al , se retiró el baño helado y la mezcla se puso a agitar durante 3 horas a temperatura ambiente; posteriormente, se obtuvo aprox. 0.67 M de solución de amida de aluminio. Una parte de esta solución (3.5 mL, 2.3 mmol, correspondiente a aprox. 6.8 equivalentes) se agregó a metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(2-metoxietoxi)metil]pirazin-2-carboxilato (0.154 g, 0.344 mmol), el cual se había puesto en un matraz

siguiente la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó tolueno (4 mL) antes de adicionar lentamente (gota a gota) HCl (acuoso, 2 M, 4 mL). Después de agitar por un par de horas, la mezcla obtenida se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (60 mL) y agua (60 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (3 x 20 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua (25 mL) y salmuera (60 mL) antes de secar con MgSO₄. Al evaporar los disolventes, el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc-heptano, 0-70 %) para producir 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(2-metoxietoxi)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida (0.150 g, 0.291 mmol, 84 %) como un aceite amarillento, viscoso.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (br s, 1H, N-H), 7.49 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.31 (d, 2H, J=8.5 Hz), 5.30 (s, 2H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.00-2.80 (m, 4H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 2H).

HRMS Calculado para [C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃+H]⁺: 515.1617. Hallado: 515.1570.

Ejemplo 42

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-ciclopropil-2H-tetrazol-2-il)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Paso A Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-ciclopropil-2H-tetrazol-2-il)metil]pirazin-2-carboxilato y etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)metil]pirazin-2-carboxilato

A una solución de etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato (0.23 g, 0.57 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agregaron 5-ciclopropil-2H-tetrazol (94 mg, 0.86 mmol) y trifenilfosfina (0.18 g, 0.68 mmol). Luego de enfriar a 0°C, se agregó gota a gota dietil azodicarboxilato (104 µl, 0.60 mmol). La solución de reacción se agitó a 0°C por 2 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la separación con HPLC preparatoria produjo etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-ciclopropil-2H-tetrazol-2-il)metil]pirazin-2-carboxilato (165 mg, 58%), un

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (d, 4H), 6.38 (s, 2H), 4.52 (q, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.47 (t, 3H), 1.12-1.07 (m, 4H).

MS *m/z* 495 (M+H)⁺

y etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-ciclopropil-1*H*-tetrazol-1-il)metil]pirazin-2-carboxilato (72 mg, 26%) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (d, 4H), 6.25 (s, 2H), 4.56 (q, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.50 (t, 3H), 1.23-1.19 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H).

MS *m/z* 495 (M+H)⁺.

Paso B 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-ciclopropil-2*H*-tetrazol-2-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Clorhidrato de piperidin-1-amina (0.82 g, 5.99 mmol) se disolvió en diclorometano (6.0 ml) bajo argón y se agregó cuidadosamente trimetilaluminio (3.0 ml, 2.0 M en tolueno, 6 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. 2.0 ml (1.0 mmol) de esta solución patrón concentrada se agregaron a etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-ciclopropil-2*H*-tetrazol-2-il)metil]pirazin-2-carboxilato (165 mg, 0.33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45°C de un día para otro. Se enfrió a 0°C y se extinguió con 2M HCl. La mezcla se diluyó con diclorometano y se neutralizó con la adición de 2M de KOH. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H₂O antes de secar con Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la purificación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (163 mg, 89%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.37 (d, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.55 (s, 2H), 2.93-2.89 (m, 4H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 4H).

MS *m/z* 549 (M+H)⁺.

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-ciclopropil-1*H*-tetrazol-1-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Clorhidrato de piperidin-1-amina (0.82 g, 5.99 mmol) se disolvió en diclorometano (6.0 ml) bajo argón y se agregó cuidadosamente trimetilaluminio (3.0 ml, 2.0 M en tolueno, 6 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. 0.9 ml (0.45 mmol) de esta solución patrón concentrada se agregó a etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-ciclopropil-1*H*-tetrazol-1-il)metil]pirazin-2-carboxilato, de Ejemplo 42, Paso A (72 mg, 0.15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45°C de un día para otro. Se enfrió a 0°C y se extinguió con 2M de HCl. La mezcla se diluyó con diclorometano y se neutralizó por la adición de 2M de KOH. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H₂O antes de secar con Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la purificación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (66 mg, 83%) como un sólido amarillo pálido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.38 (d, 4H), 7.23 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.41 (s, 2H), 2.93-2.90 (m, 4H), 1.92-1.78 (m, 5H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H).

MS *m/z* 549 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Paso A Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil]pirazin-2-carboxilato y etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil]pirazin-2-carboxilato

A una solución de etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato (0.23 g, 0.57 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agregaron 5-metil-1*H*-tetrazol (71 mg, 0.85 mmol) y trifenilfosfina (178 mg, 0.68 mmol). Luego de enfriar a 0°C, se agregó gota a gota dietil azodicarboxilato (104 μl, 0.60 mmol). La solución de reacción se agitó a 0°C por 2 horas. El

preparatoria produjo etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil]pirazin-2-carboxilato (117 mg, 44%), como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (s, 4H), 6.41 (s, 2H), 4.52 (q, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.47 (t, 3H).

MS *m/z* 469 (M+H)⁺

y etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil]pirazin-2-carboxilato (79 mg, 30%) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.55 (q, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.49 (t, 3H).

MS *m/z* 469 (M+H)⁺.

Paso B 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Clorhidrato de piperidin-1-amina (0.82 g, 5.99 mmol) se disolvió en diclorometano (6.0 ml) bajo argón y se agregó cuidadosamente trimetilaluminio (3.0 ml, 2.0 M en tolueno, 6 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. 1.5 ml (0.75 mmol) de esta solución patrón concentrada se agregó a etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil]pirazin-2-carboxilato (117 mg, 0.25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45°C de un día para otro. Se enfrió a 0°C y se extinguió con 2M de HCl. La mezcla se diluyó con diclorometano y se neutralizó por la adición de 2M de KOH. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H₂O antes de secar con Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la purificación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (114 mg, 87%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.36 (d, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.59 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.82-1.76 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 2H).

MS *m/z* 523 (M+H)⁺.

191

ilpirazin-2-carboxamida

Clorhidrato de piperidin-1-amina (0.82 g, 5.99 mmol) se disolvió en diclorometano (6.0 ml) bajo argón y se agregó cuidadosamente trimetilaluminio (3.0 ml, 2.0 M en tolueno, 6 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. 1.0 ml (0.50 mmol) de esta solución patrón concentrada se agregó a etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-metil-1H-tetrazol-1-il)metil]pirazin-2-carboxilato, de Ejemplo 44, Paso A (78 mg, 0.17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45°C de un día para otro. Se enfrió a 0°C y se extinguió con 2M de HCl. La mezcla se diluyó con diclorometano y se neutralizó por la adición de 2M de KOH. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H₂O antes de secar con Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la purificación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (75 mg, 86%) como un sólido amarillo pálido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.37 (d, 4H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.29 (s, 2H), 2.93-2.89 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 2H).

MS *m/z* 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

terc-butil 6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)-carbonil]pirazin-2-carboxilato

Paso A 5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)pirazin-2,3-dicarbonitrilo

1-(4-clorofenil)-2-(4-metilfenil)etano-1,2-diona (4 g, 15.5 mmol), diamino-maleonitrilo (1.84 g, 17.0 mmol) y ácido acético (1.5 ml) en etanol (30 ml) y agua (20 ml) se calentaron a 75 °C de un día para otro. La mezcla de reacción se enfrió, y se agregó agua. El precipitado se filtró y se lavó con etanol. El producto crudo se disolvió en cloruro de metileno y se trató con carbón vegetal activado, luego se filtró a través de celita. El sólido se recristalizó de cloruro de metileno/heptano para producir el compuesto del

192

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 2.40 (s, 3H).

Paso B Ácido 5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)pirazin-2,3-dicarboxílico

A 5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)pirazin-2,3-dicarbonitrilo (4.50 g, 12.2 mmol) y KOH (6.84 g, 0.12 mol) en agua (25 ml) se agregó peróxido de hidrógeno (35%, 5.0 ml) seguido por unas cuantas gotas de nonanol para reducir la formación de espuma. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2 horas, se enfrió y se lavó una vez con éter y se acidificó a pH 4 con 2M de HCl. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por esterificación haciéndolo refluir con cloruro de hidrógeno/metanol (36 ml), seguido por HPLC preparatoria, lo cual produjo 2.73 g del éster de metilo. El éster de metilo resultante se trató con hidróxido de litio (6.60 g, 27.5 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y agua (20 ml) a temperatura ambiente por 2 horas. El acetonitrilo se retiró bajo presión reducida y la solución acuosa se lavó con éter dietílico. La acidificación con ácido clorhídrico (2M) produjo el compuesto del subtítulo (2.52 g, 56 %) como un sólido, el cual se aisló por filtración.

MS m/z 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso C 2-(4-clorofenil)-3-(4-metilfenil)furo[3,4-*b*]pirazin-5,7-diona

Ácido 5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)pirazin-2,3-dicarboxílico (1.50g, 4.07 mmol) y cloruro de acetilo (5.0 ml) se calentaron a reflujo de un día para otro. El cloruro de acetilo se retiró bajo presión reducida para producir el compuesto del subtítulo (1.73 g, 100%) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 2.40 (s, 3H).

Paso D Ácido 3-*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)pirazin-2-carboxílico y ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-pirazin-2-carboxílico

2-(4-clorofenil)-3-(4-metilfenil)furo[3,4-*b*]pirazin-5,7-diona (150 mg, 0.43 mmol) se mezcló con *terc*-butanol (51 mg, 0.68 mmol) y DMAP (522 mg,

retiró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en tolueno. La fase orgánica se separó y se lavó con H₂O antes de secar con MgSO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la separación por HPLC preparatoria produjeron ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)pirazin-2-carboxílico (50 mg, 28%), un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, OH), 7.43 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

MS *m/z* 425 (M+H)⁺

y ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)pirazin-2-carboxílico (41 mg, 23%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, OH), 7.47 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.63 (s, 9H).

MS *m/z* 425 (M+H)⁺

Paso E *terc*-butil 6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)-carbonil]pirazin-2-carboxilato

A una solución de ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)pirazin-2-carboxílico (50 mg, 0.12 mmol) y aminopiperidina (19 mg, 0.19 mmol) en diclorometano (2.0 ml) se agregó trietilamina (262 µl, 1.9 mmol). La solución resultante se enfrió a 0°C y se agregó cuidadosamente hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio (98 mg, 0.19 mmol), disuelto en diclorometano. La reacción se continuó a 0°C por 30 minutos, luego en la temperatura de la sala de un día para otro. La mezcla se diluyó con diclorometano y la fase orgánica se lavó con H₂O antes de secar con MgSO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (26 mg, 44%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, NH), 7.45 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 2.90-2.86 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.80-1.74 (m, 4H), 1.68 (s, 9H), 1.49-1.42 (m, 2H).

MS *m/z* 425 (M+H)⁺

199

Ejemplo 47

terc-butil 5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)-3-[(piperidin-1-ilamino) carbonil]-pirazin-2-carboxilato

A una solución de ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)pirazin-2-carboxílico de Ejemplo 46, Paso D (39 mg, 0.09 mmol) y aminopiperidina (15 mg, 0.15 mmol) en diclorometano (2.0 ml) se agregó trietilamina (205 μ l, 1.5 mmol). La solución resultante se enfrió a 0°C y se agregó cuidadosamente hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitri-pirrolidino-fosfonio (76 mg, 0.15 mmol), disuelto en diclorometano. La reacción se continuó a 0°C por 30 minutos, luego en la temperatura de la sala de un día para otro. La mezcla se diluyó con diclorometano y la fase orgánica se lavó con H₂O antes de secar con MgSO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (28 mg, 60%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, NH), 7.41-7.32 (m, 6H), 7.13 (d, 2H), 2.92-2.87 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 4H), 1.68 (s, 9H), 1.51-1.43 (m, 2H).

MS *m/z* 425 (M+H)⁺.

Ejemplo 48 6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-N-piperidin-1-il-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-pirazin-2-carboxamida

Paso A Ácido 5-(4-clorofenil)-3-(etoxicarbonil)-6-(4-metilfenil)pirazin-2-carboxílico y ácido 6-(4-clorofenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(4-metilfenil)pirazin-2-carboxílico

2-(4-clorofenil)-3-(4-metilfenil)furo[3,4-*b*]pirazin- 5,7-diona (1.40 g, 4.0 mmol) se suspendió en EtOH (45 ml). El material suspendido se transformó gradualmente en solución.

Después de agitar de un día para otro, el disolvente se retiró bajo presión reducida para producir una mezcla de los compuestos del título (1.42, 90%).

MS *m/z* 397 (M+H)⁺

Paso B Etil 6-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-5-(4-metilfenil)pirazin-2-

1001
1001carboxilato

La mezcla de ácido 5-(4-clorofenil)-3-(etoxicarbonil)-6-(4-metilfenil)pirazin-2-carboxílico y ácido 6-(4-clorofenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(4-metilfenil)pirazin-2-carboxílico (1.42 g, 3.59 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) bajo argón. Después de enfriar a -20°C se agregaron gota a gota trietilamina (0.70 ml, 5.02 mmol) y luego *iso*-butilcloroformiato (0.56 ml, 4.30 mmol). Luego de la adición, la temperatura se ajustó a 0°C. Después de agitar a 0°C por 1 hora, la mezcla de reacción se volvió a enfriar a -20°C y 4.33 ml de una solución pre-preparada de borohidruro de sodio (0.940 g, 24.8 mmol) en H₂O pre-enfriada (10 mL) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción. Después de agitar a -20°C por 1.5 horas, la reacción se extinguió por la adición gota a gota de HCl (acuoso, 2 M). La mezcla de reacción se dejó agitar por 1 hora (tiempo durante el cual se aumentó la temperatura a -10°C) antes de diluir con diclorometano y se lavó con H₂O. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera antes de secar con MgSO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y con HPLC preparatoria se separaron los dos compuestos para producir el etil 6-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-5-(4-metilfenil)pirazin-2-carboxilato (372 mg, 27%), un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 5.15 (d, 2H), 4.50 (q, 2H), 4.39 (t, OH), 2.37 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

MS *m/z* 383 (M+H)⁺

y etil 5-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-6-(4-metilfenil)pirazin-2-carboxilato (362 mg, 26%), como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 5.16 (d, 2H), 4.51 (q, 2H), 4.29 (t, OH), 2.37 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

MS *m/z* 383 (M+H)⁺

Paso C Etil 6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxilato y etil 6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil)pirazin-2-carboxilato

metilfenil)pirazin-2-carboxilato (161 mg, 0.42 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agregaron 1H-tetrazol (44 mg, 0.63 mmol) y trifenilfosfina (132 mg, 0.51 mmol). Luego de enfriar a 0°C, se agregó gota a gota dietil azodicarboxilato (0.8 ml, 0.46 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 1.5 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y con HPLC preparatoria los dos compuestos se separaron para producir etil 6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxilato (74 mg, 41 %), un sólido blanco.

^1H NMR (400 MHz) δ 8.59 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.51 (s, 2H), 4.52 (q, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.47 (t, 3H).

MS m/z 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

y etil 6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil) pirazin-2-carboxilato (40 mg, 22 %), como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.27 (s, 2H), 4.54 (q, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.48 (t, 3H).

MS m/z 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso D 6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-N-piperidin-1-il-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida

Clorhidrato de piperidin-1-amina (0.81 g, 6.0 mmol) se disolvió en diclorometano (6.0 ml) bajo argón y trimetilaluminio (3.0 ml, 2.0 M en tolueno, 6 mmol) se agregó cuidadosamente durante 5 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. 1.0 ml (0.50 mmol) de esta solución patrón concentrada se agregó a etil 6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxilato (74 mg, 0.17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45°C de un día para otro. Se enfrió a 0°C y se extinguió con HCl (acuoso, 2 M, 2.5 mL). La mezcla se diluyó con diclorometano y se neutralizó con la adición de KOH (acuoso, 2 M). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H_2O antes de secar con Na_2SO_4 . El disolvente se retiró bajo presión reducida y la

197

72%) como un sólido blanco.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, NH), 8.58 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.68 (s, 2H), 2.94-2.87 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).

MS m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 49

5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)-N-piperidin-1-il-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-pirazin-2-carboxamida

Paso A Etil 5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxilato y etil 5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil)pirazin-2-carboxilato

A una solución de etil 5-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-6-(4-metilfenil)pirazin-2-carboxilato (156 mg, 0.41 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agregaron 1H-tetrazol (43 mg, 0.61 mmol) y trifenilfosfina (128 mg, 0.49 mmol). Luego de enfriar a 0°C, se agregó gota a gota dietil azodicarboxilato (82 μl , 0.45 μmol). La solución de reacción se agitó a 0°C por 1.5 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y con HPLC preparatoria los dos compuestos se separaron en etil 5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxilato (105 mg, 59 %), un sólido.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 6.54 (s, 2H), 4.55 (q, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.49 (t, 3H).

MS m/z 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

y etil 5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil) pirazin-2-carboxilato (63 mg, 36 %) como sólido.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.30 (s, 2H), 4.56 (q, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.50 (t, 3H).

MS m/z 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso B 5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)-N-piperidin-1-il-3-(2H-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida

148

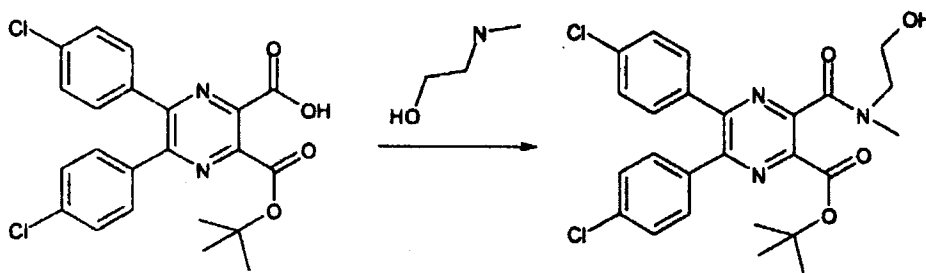
diclorometano (6.0 ml) bajo argón y durante 5 minutos se agregó cuidadosamente trimetilaluminio (3.0 ml, 2.0 M en tolueno, 6 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. 1.45 ml (0.73 mmol) de esta solución patrón concentrada se agregó a etil 5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)-3-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxilato (105 mg, 0.24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45°C de un día para otro. Se enfrió a 0°C y se extinguió con HCl (acuoso, 2 M, 2.5 mL). La mezcla se diluyó con diclorometano y se neutralizó con la adición de KOH (acuoso, 2 M). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H₂O antes de secar con Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la purificación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (74 mg, 63%) como un sólido amarillo pálido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, NH), 8.58 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.19-7.09 (m, 6H), 6.68 (s, 2H), 2.93-2.88 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.51-1.42 (m, 2H).

MS *m/z* 489 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[[2-(hidroxietil)(metil)amino]carbonil]-pirazin-2-carboxilato



PyBOP (185 mg, 0.356 mmol), disuelto en DCM (1 ml), se agregó a una mezcla de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (100 mg, 0.225 mmol) y 2-(metilamino)etanol (34 mg, 0.449 mmol) en DCM (4 ml) y TEA (0.5 ml), a 0°C. La agitación se continuó a 0°C por 15 minutos y luego a temperatura de la sala por 22 horas. La

mezcla de reacción se lavó con agua y secó sobre MgSO_4 . El producto se purificó por cromatografía de destello (SiO_2 , tolueno:acetato de etilo 6:4) para producir el compuesto del subtítulo como un polvo ligeramente amarillo (76 mg, 67%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.28 (m, 8H), 4.02-3.96 y 3.80-3.75 (m, 2H), 3.75-3.70 y 3.58-3.52 (m, 2H), 3.40-3.32 y 3.12-3.04 (m, 1H), 3.21 y 3.05 (s, 3H), 1.62 y 1.60 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.21, 167.29, 163.57, 163.37, 151.95, 150.79, 150.42, 148.35, 148.11, 141.92, 140.07, 136.54, 136.39, 136.16, 135.65, 135.49, 135.40, 135.15, 131.39, 131.25, 129.25, 129.10, 84.50, 60.48, 59.52, 52.92, 51.23, 38.17, 32.97, 28.20, 28.14.

HRMS Calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2+\text{H}]^+$: 502.130. Hallado: 502.131.

Ejemplo 51

Piperidin-1-ilamida de ácido 5,6-bis-(4-cloro-fenil)-3-propoxi-pirazin-2-carboxílico

Paso A Éster de metilo de ácido 5,6-bis-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-pirazin-2-carboxílico

Una solución de ácido 5,6-bis-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-pirazin-2-carboxílico (730 mg, 2.02 mmol) y etil etearato de trifluoruro de boro (10 ml) en metanol (50 ml) se hizo refluir por 3 horas, enfriado a temperatura de la sala, se agregó carbonato hidrogenado de sodio saturado (200 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para producir 740 mg (98%) del compuesto del título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 11.2 (1H, s), 7.5-7.3 (8H, m), 4.1 (3H, s).

Paso B Éster de metilo de ácido 5,6-bis-(4-cloro-fenil)-3-propoxi-pirazin-2-carboxílico

Una solución de éster de metilo de ácido 5,6-bis-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-pirazin-2-carboxílico (301 mg, 0.80 mmol), carbonato de cesio (340 mg, 1.04 mmol), 1-bromopropano (95 μl , 1.04 mmol) y unos cuantos cristales de

200

temperatura de la sala y se evaporó a sequedad. Cromatografía de destello (sílice, hexano:EtOAc 90:10) produjo 315 mg (94%) del compuesto del título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.5-7.3 (8H, m), 4.5 (2H, t), 4.1 (3H, s), 1.9 (2H, q), 1.1 (3H, t).

Paso C Ácido 5,6-bis-(4-cloro-fenil)-3-propoxi-pirazin-2-carboxílico

A una solución de éster de emtilo de ácido 5,6-bis-(4-cloro-fenil)-3-propoxi-pirazin-2-carboxílico (315 mg, 0.76 mmol) en metanol (5 ml) se agregó una solución de hidróxido de potasio (251 mg, 3.8 mmol) en agua (5 ml) y se hizo refluir por 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura de la sala, se acidificó con 1M de ácido clorhídrico, se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para producir 263 mg (86%) del compuesto del título.

Paso D Piperidin-1-ilamida de ácido 5,6-bis-(4-cloro-fenil)-3-propoxi-pirazin-2-carboxílico

A una solución de ácido 5,6-bis-(4-cloro-fenil)-3-propoxi-pirazin-2-carboxílico (263 mg, 0.65 mmol) en 10 ml CH_2Cl_2 se agregaron 2 gotas de DMF, seguido por cloruro de oxalilo (111 μl , 1.31 mmol). La mezcla se hizo refluir por 2 horas, se enfrió a temperatura de la sala y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 10 ml CH_2Cl_2 y se enfrió a 0°C . Se agregó trietilamina (182 μl , 1.31 mmol) seguida por 1-aminopiperidina (78 μl , 0.72 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala por 1.5 horas. Se agregó agua (25 ml), la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2x30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Cromatografía de destello (sílice, hexano:EtOAc 3:1) produjo 240 mg (76%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.3 (1H, s amplio), 7.5-7.3 (8H, m), 4.5 (2H, t), 3.1-2.9 (4H, m), 2.0-1.7 (6H, m), 1.6-1.4 (2H, m), 1.1 (3H, t).

MS m/z 508 ($\text{M}+\text{Na}$)

HPLC: 99.6%.

201

5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-il-3-(2H-tetrazol-5-ilmetil)pirazin-2-carboxamida

Óxido dibutil estanoso (12.7 mg, 0.051 mmol) y azida de trimetilsililo (0.134 ml, 1.016 mmol) se agregaron a 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(cianometil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida (79.0 mg, 0.169 mmol) disuelta en tolueno (0.34 ml). La mezcla de reacción se hizo refluir por 28 horas, agregando otros 6 equivalentes de azida de trimetilsililo (0.134 ml, 1.016 mmol). Después de 20 horas, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en metanol y se re-concentró bajo presión reducida dos veces. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo varias veces con NaHCO₃ saturado. Las fases acuosas combinadas se acidificaron (10 % HCl) y se extrajeron dos veces con acetato de etilo. El disolvente se retiró bajo presión reducida de la fase orgánica combinada. El producto se purificó por HPLC preparativa (columna Kromasil C8, acetato de amonio (acuoso, 0.1 M): acetonitrilo) para producir el compuesto del título (20.0 mg, 23 %) como un sólido blanco después del secamiento por congelamiento.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (1H, s), 7.43 (8H, m), 4.85 (2H, s), 2.77 (4H, t), 1.55 (4H, m), 1.34 (2H, m).

HRMS Calculado para [C₂₄H₂₂Cl₂N₈O+H]⁺: 509.137. Hallado: 509.138.

Ejemplo 53

5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)pirazin-2-carboxamida

Paso A 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)pirazin-2-carbonitrilo

5,6-bis(4-clorofenil)pirazin-2,3-dicarbonitrilo (204 mg, 0.581 mmol), azida de sodio (47 mg, 0.723 mmol), y cloruro de trietilamonio (154 mg, 1.12 mmol) se calentaron en N-metilpirrolidinona (10 ml) a 170 grados por 10 minutos en un aparato de calentamiento con microondas. La purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título, 162 mg, 71%.

202

7.42 (d, 2H)

MS m/z calculado para $[C_{18}H_9Cl_2N_7]H^+$ 394, hallado 394

Paso B Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)pirazin-2-carboxílico
5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)pirazin-2-carbonitrilo (155 mg, 0.393 mmol), hidróxido de potasio (300 mg, 5.4 mmol), y 30% peróxido de hidrógeno (0.5 ml) se calentaron en 5 ml de agua a 140 grados por 10 minutos en un aparato de calentamiento con microondas. La mezcla de reacción se acidificó con 0.5M de ácido clorhídrico y se extrajo con cloruro de metileno. El secamiento (sulfato de magnesio) y el retiro del disolvente *in vacuo* produjeron el compuesto del título, 124 mg, 76%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.35 (d, 2H)

MS m/z calculado para $[C_{18}H_{10}Cl_2N_6O_2]H^+$ 413, hallado 413

Paso C 5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)pirazin-2-carboxamida

Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)pirazin-2-carboxílico (78 mg, 0.19 mmol), clorhidrato de piperidin-1-amina (45 mg, 0.33 mmol), y PyBOP (123 mg, 0.24 mmol) se mezclaron en piridina (1.5 ml) y se agitaron de un día para otro a temperatura de la sala.

La purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto objetivo, 17 mg (18%).

^1H NMR (400 MHz, mezcla de $CDCl_3$ y CD_3OD) δ 7.48-7.33 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 4H), 2.73-2.62 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 4H), 1.38-1.29 (m, 2H)

HRMS m/z calculado para $[C_{23}H_{20}Cl_2N_8O]H^+$ 495.1215, hallado 495.1219

Ejemplo 54

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-morfolin-4-il-2H-tetrazol-2-il)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida y

Ejemplo 55**5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-morfolin-4-il-1H-tetrazol-1-il)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida****Paso A 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida**

Clorhidrato de piperidin-1-amina (0.82 g, 6.0 mmol) se disolvió en diclorometano (6.0 ml) bajo argón y se agregó cuidadosamente trimetilaluminio (3.0 ml, 2.0 M en tolueno, 6.0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas y, como resultado, se obtuvo aprox. 0.5 M de solución de reactivo de amida. 8.1 ml (4.05 mmol) de esta solución patrón concentrada se agregaron a etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato (546 mg, 1.35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45°C de un día para otro. Se enfrió a 0°C y se extinguió con HCl (acuoso, 2 M, 8.0 mL). La mezcla se diluyó con diclorometano y se neutralizó con la adición de KOH (acuoso, 2 M). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H₂O antes de secar con Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la purificación por HPLC preparatoria produjo el compuesto del título (436 mg, 70%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 8H), 5.18 (d, 2H), 4.88 (t, OH), 2.92-2.89 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 2H).

MS *m/z* 457 (M+H)⁺.

Paso B 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-morfolin-4-il-1H-tetrazol-1-il)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

A una suspensión de 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida (99 mg, 0.22 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agregaron 5-(4-morfolino)tetrazol (50 mg, 0.32 mmol) y trifenilfosfina (68 mg, 0.26 mmol). Luego de enfriar a 0°C, se agregó gota a gota dietil azodicarboxilato (40ul, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 1 hora. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la separación por

morfolin-4-il-2*H*-tetrazol-2-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida (75mg, 58%) y Ejemplo 55, 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-morfolin-4-il-1*H*-tetrazol-1-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida (4mg, 3%) como sólidos.

Ejemplo 54: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.37 (d, 4H), 7.20 (d, 4H), 6.46 (s, 2H), 3.83-3.80 (m, 4H), 3.50-3.47 (m, 4H), 2.92-2.89 (m, 4H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.51-1.45 (m, 2H).

MS m/z 594 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 55: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 7.38 (d, 4H), 7.23 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.22 (s, 2H), 3.70-3.67 (m, 4H), 3.28-3.25 (m, 4H), 2.93-2.89 (m, 4H), 1.83-1.77 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 2H).

MS m/z 594 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 56

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-[(5-pirrolidin-1-il-2*H*-tetrazol-2-il)metil]pirazin-2-carboxamida

Ejemplo 57

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-[(5-pirrolidin-1-il-1*H*-tetrazol-1-il)metil]pirazin-2-carboxamida

A una suspensión de 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida (148 mg, 0.32 mmol) en tetrahidrofurano (3.5 ml) se agregaron 5-(1-pirrolidino)tetrazol (68 mg, 0.49 mmol) y trifenilfosfina (102 mg, 0.39 mmol). Luego de enfriar a 0°C, se agregó gota a gota dietil azodicarboxilato (60 μl , 0.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 45 minutos. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se separó por HPLC preparativa para producir, Ejemplo 56, 5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-[(5-pirrolidin-1-il-2*H*-tetrazol-2-il)metil]pirazin-2-carboxamida (122 mg, 65%) y Ejemplo 57, 5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-[(5-pirrolidin-1-il-1*H*-tetrazol-1-il)metil]pirazin-2-carboxamida (26 mg, 14%) como sólidos.

(s, 4H), 6.44 (s, 2H), 3.52-3.48 (m, 4H), 2.93-2.88 (m, 4H), 2.01-1.98 (m, 4H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.50-1.44 (m, 2H).

MS m/z 578 (M+H)⁺.

Ejemplo 57: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.38 (d, 4H), 7.22 (d, 4H), 6.32 (s, 2H), 3.56-3.52 (m, 4H), 2.93-2.88 (m, 4H), 1.89-1.77 (m, 8H), 1.53-1.45 (m, 2H).

MS m/z 578 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[5-(metiltio)-2H-tetrazol-2-il]metil}-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Ejemplo 59

5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[5-(metiltio)-1H-tetrazol-1-il]metil}-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

A una suspensión de 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida (150 mg, 0.33 mmol) en tetrahidrofurano (3.5 ml) se agregaron 5-(metiltio)-1H-tetrazol (57 mg, 0.49 mmol) y trifenilfosfina (103 mg, 0.39 mmol). Luego de enfriar a 0°C, se agregó gota a gota dietil azodicarboxilato (60 µl, 0.33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se separó por HPLC preparativa para producir Ejemplo 58, 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[5-(metiltio)-2H-tetrazol-2-il]metil}-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida (111 mg, 61%) y Ejemplo 59, 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[5-(metiltio)-1H-tetrazol-1-il]metil}-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida (37 mg, 20%) como sólidos.

Ejemplo 58: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.37 (d, 4H), 7.21 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.59 (s, 2H), 2.93-2.88 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 1.81-1.76 (m, 4H), 1.50-1.45 (m, 2H).

MS m/z 555 (M+H)⁺.

Ejemplo 59: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 7.73 (d, 4H), 7.58

2.13 (m, 4H), 1.87-1.81 (m, 2H).

MS m/z 555 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

5,6-bis(4-clorofenil)-N-(4,4-difluorociclohexil)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxamida

Paso A Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxílico

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato (1.44 g, 3.58 mmol) se disolvió en diclorometano (18 mL). Luego se agregaron yodometano (5.086 g, 35.8 mmol) y sulfato hidrogenado de tetrabutilamonio (0.122 g, 0.358 mmol) y NaOH (acuoso, 50 % p/p, 18 mL). La solución adoptó rápidamente un color rojo brillante, el cual se descoloró gradualmente con el tiempo. Se agitó vigorosamente de un día para otro. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de agregar HCl (acuoso, 4 M, 200 mL) lentamente (gota a gota). La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (100 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (4 x 100 mL). Las fases orgánicas recogidas se secaron con MgSO₄. Luego de la evaporación de los disolventes el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc-heptano, 0-40 %; luego de alcanzar 40 % EtOAc, se agregó ácido fórmico al eluyente, 0.5 % v/v) para producir ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxílico puro (1.130 g) como un semi-sólido parduzco. El material se usó sin purificación posterior en el siguiente paso.

Paso B Metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxilato

A una mezcla de ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxílico (1.13 g, 2.90 mmol) en diclorometano (28 mL) y MeOH (7 mL) se agregó trimetilsilil diazometano (1.8 mL, 2.0 M en hexanos, 3.6 mmol) gota a gota a una velocidad tal que se mantuviera la evolución de nitrógeno bajo control. Se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. A la

y los disolventes se evaporaron. El residuo sólido obtenido se puso en el tope de una columna pre-empacada (gel de sílice, heptano) y los productos se eluyeron con una gradiente EtOAc-heptano (0-25 %). Se obtuvo metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxilato (1.058 g, 2.62 mmol, 90 %) como un aceite viscoso incoloro.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.40 (m, 4H), 7.40-7.30 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).

Paso C 5,6-bis(4-clorofenil)-N-(4,4-difluorociclohexil)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxamida

(4,4-difluorociclohexil)amina (0.676 g, 5.00 mmol) se disolvió en tolueno seco (5.0 mL) bajo argón. Luego de enfriar a 0 °C se agregó gota a gota trimetilaluminio (2.5 mL, 2.0 M en tolueno, 5.0 mmol). Una vez completa la adición de Me₃Al se retiró el baño de hielo y la solución se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se agregó a una solución de metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxilato (0.441 g, 1.09 mmol) en tolueno (3.0 mL) bajo argón. Se calentó a 50 °C por 20 horas. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó lentamente (gota a gota) HCl (acuoso, 2 M, 10 mL). La mezcla obtenida se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (100 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (3 x 30 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua (40 mL) y salmuera (70 mL) antes de secar con MgSO₄. Luego de la evaporación de los disolventes, el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc-diclorometano, 0-6 %) para producir 5,6-bis(4-clorofenil)-N-(4,4-difluorociclohexil)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxamida (0.511 g, 1.01 mmol, 92 %) como un polvo amarillento.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, 1H, J=8.1 Hz, N-H), 7.49 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.33 (d, 2H,

2.04-1.82 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 2H).

HRMS Calculado para $[C_{25}H_{23}Cl_2F_2N_3O_2+H]^+$: 506.1213. Hallado: 506.1208.

Ejemplo 61

5,6-bis(4-clorofenil)-N-(4,4-difluorociclohexil)-3-{[(4-fluorobencil)oxi]metil}pirazin-2-carboxamida

Paso A Ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[(4-fluorobencil)oxi]metil}pirazin-2-carboxílico

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)pirazin-2-carboxilato (0.561 g, 1.39 mmol) se disolvió en diclorometano (7 mL). Se agregaron bromuro de *p*-fluorobencilo (0.659 g, 3.49 mmol) y sulfato hidrogenado de tetrabutilamonio (47 mg, 0.14 mmol) y luego NaOH (acuoso, 50 % p/p, 7 mL). La mezcla adoptó rápidamente un color rojo brillante, el cual se descoloró gradualmente con el tiempo. Se agitó vigorosamente de un día para otro. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de agregar lentamente (gota a gota) HCl (acuoso, 4 M, 100 mL). La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (50 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (4 x 50 mL). Las fases orgánicas recogidas se secaron con MgSO₄. Luego de la evaporación de los disolventes el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc-heptano, 0-40 %; al alcanzar 40 % EtOAc, se agregó 1% v/v de ácido fórmico al eluyente) para producir ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[(4-fluorobencil)oxi]metil}pirazin-2-carboxílico crudo (0.534 g) como un aceite parduzco. El material se usó como tal en el siguiente paso sin purificación posterior.

Paso B Metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(4-fluorobencil)oxi]metil pirazin-2-carboxilato

A una mezcla de ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[(4-fluorobencil)oxi]metil}pirazin-2-carboxílico (0.534 g, 1.10 mmol) en diclorometano (12 mL) y

M en hexanos) a una velocidad tal (aprox. 5 min) que se mantuviera la evolución de nitrógeno bajo control. Una vez completa la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. A la mañana siguiente unas cuantas gotas de ácido acético se agregaron con el fin de destruir el exceso de trimetilsilil diazometano. Se agregó gel de sílice (aprox. 3 g) y los disolventes se evaporaron. El residuo obtenido se puso en el tope de una columna pre-empacada (gel de sílice, heptano) y los productos se eluyeron usando una gradiente EtOAc-heptano (0-20 %). Se obtuvo metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[[(4-fluorobencil)oxi]metil]pirazin-2-carboxilato (0.384 g, 0.772 mmol, 70 %) como un aceite viscoso, incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.40 (m, 4H), 7.40-7.30 (m, 6H), 7.08-7.00 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

Paso C 5,6-bis(4-clorofenil)-N-(4,4-difluorociclohexil)-3-[[(4-fluorobencil)oxi]metil]pirazin-2-carboxamida

(4,4-difluorociclohexil)amina (0.691 g, 5.11 mmol) se disolvió en tolueno seco (5.0 mL) bajo argón. Luego de enfriar a 0 °C, se agregó gota a gota trimetilaluminio (2.5 mL, 2 M en tolueno, 5.0 mmol). Una vez completa la adición de Me_3Al , se retiró el baño helado y la mezcla se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente; posteriormente, se obtuvo aprox. 0.67 M de solución de amida de aluminio. Una parte de esta solución (0.9 mL, 1.3 mmol, correspondiente a aprox. 8.6 equivalentes) se agregó a metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[[(4-fluorobencil)oxi]metil]pirazin-2-carboxilato (35 mg, 0.070 mmol), que se había puesto en un matraz seco bajo argón. Se calentó a 50 °C por aprox. 19 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se agregó tolueno (1 mL) antes de añadir HCl (acuoso, 2 M, 1 mL) lentamente (gota a gota). Después de agitar a 0 °C por 1 hora, la mezcla obtenida se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (30 mL) y agua (30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua (10 mL) y salmuera (30 mL) antes de secar con MgSO_4 . Luego de la evaporación de los disolventes el residuo

diclorometano, 0-3 %) para producir 5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(4,4-difluorociclohexil)-3-[[*N*-(4-fluorobencil)oxi]metil]pirazin-2-carboxamida (33 mg, 0.055 mmol, 78 %) como un sólido blanco.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, 1H, J=8.2 Hz, *N*-H), 7.47 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.44-7.35 (m, 6H), 7.33 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.08-6.98 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.19-4.03 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 4H), 2.04-1.84 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 2H).

HRMS Calculado para [C₃₁H₂₆Cl₂F₃N₃O₂+H]⁺: 600.1432. Hallado: 600.1445.

Ejemplo 62

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

Paso A Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]pirazin-2-carboxilato

Etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-formilpirazin-2-carboxilato (92 mg, 0.23 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (0.8 mL) y se agregó 4,4-difluoropiperidina (56 mg, 0.46 mmol). Finalmente, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (73 mg, 0.34 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar de un día para otro a temperatura ambiente. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de EtOAc (30 mL) y NaHCO₃ (acuoso, saturado, 30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua (15 mL) y salmuera (30 mL) antes de secar con MgSO₄. Luego de la evaporación de los disolventes el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc-heptano, 0-20 %) para producir etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]pirazin-2-carboxilato (89mg, 0.18 mmol) como un aceite pegajoso incoloro.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.40 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 4H), 4.48 (q, 2H, J=7.2 Hz), 4.05 (s, 2H), 2.72-2.54 (m, 4H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.47

Paso B 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

El clorhidrato de piperidin-1-amina (0.683 g, 5.00 mmol) se suspendió en tolueno seco (5.0 mL) bajo argón. Luego de enfriar a 0 °C se agregó gota a gota trimetilaluminio (2.5 mL, 2 M en tolueno, 5.0 mmol). Una vez completa la adición de Me₃Al, se retiró el baño helado y la mezcla se dejó agitar durante 3 horas a temperatura ambiente; posteriormente, se obtuvo aprox. 0.67 M de solución de amida de aluminio. Una parte de esta solución (2.0 mL, 1.3 mmol, correspondiente a aprox. 7.4 equivalentes) se agregó a etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]pirazin-2-carboxilato (0.092 g, 0.18 mmol), que se había puesto en un matraz seco bajo argón. Se calentó a 50 °C por 18 horas. Luego de enfriar a 0 °C se agregó tolueno (aprox. 2 mL) antes de añadir lentamente (gota a gota) HCl (acuoso, 2 M, 2 mL). La mezcla obtenida se dejó agitar a 0 °C por aprox. 3 horas antes de transferirla a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (30 mL) y agua (30 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó a 6-7 con NaOH (acuoso, 2 M). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (3x10 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua (10 mL) y salmuera (30 mL) antes de secar con MgSO₄. Luego de la evaporación de los disolventes el residuo obtenido se purificó por dos rondas de cromatografía de columna: 1) gel de sílice, EtOAc-heptano, 0-50 %; 2) gel de sílice, EtOAc-diclorometano, 0-30 %. Esto produjo 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida (82 mg, 0.15 mmol, 80 %) como un aceite amarillento viscoso.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (br s, 1H, N-H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.36 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.33 (d, 2H, J=8.4 Hz), 4.36 (s, 2H), 2.98-2.86 (m, 4H), 2.86-2.78 (m, 4H), 2.10-1.94 (m, 4H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 2H).

HRMS Calculado para [C₂₈H₂₉Cl₂F₂N₅O+H]⁺: 560.1796. Hallado: 560.1794.

2/2

Ejemplo 635,6-bis(4-clorofenil)-N-(4,4-difluorociclohexil)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]pirazin-2-carboxamida

(4,4-difluorociclohexil)amina (0.691 g, 5.11 mmol) se disolvió en tolueno seco (5.0 mL) bajo argón. Luego de enfriar a 0 °C se agregó gota a gota trimetilaluminio (2.5 mL, 2 M en tolueno, 5.0 mmol). Una vez completa la adición de Me₃Al, se retiró el baño helado y la mezcla se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente; posteriormente, se obtuvo aprox. 0.67 M de solución de amida de aluminio. Una parte de esta solución (2.2 mL, 1.5 mmol, correspondiente a aprox. 8 equivalentes) se agregó a etil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]pirazin-2-carboxilato (0.092 g, 0.18 mmol), que se había puesto en un matraz redondo seco bajo argón. Se calentó a 50 °C por 19 horas. Luego de enfriar a 0 °C, se agregó tolueno (aprox. 2 mL) antes de añadir lentamente (gota a gota) HCl (acuoso, 2 M, 2 mL). La mezcla obtenida se dejó agitar a 0 °C por 1 hora antes de transferirse a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (30 mL) y agua (30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua (10 mL) y salmuera (30 mL) antes de secar con MgSO₄. Luego de la evaporación de los disolventes el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc-diclorometano, 0-14 %) para producir 5,6-bis(4-clorofenil)-N-(4,4-difluorociclohexil)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]pirazin-2-carboxamida (84 mg, 0.14 mmol, 78 %) como un sólido blanco.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (br s, 1H, J=8.1 Hz, N-H), 7.45 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.42 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.33 (d, 2H, J=8.5 Hz), 4.38 (s, 2H), 4.18-4.04 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 4H), 2.26-1.86 (m, 12H).

HRMS Calculado para [C₂₉H₂₈Cl₂F₄N₄O+H]⁺: 595.1655. Hallado: 595.1611.

2/3

5,6-bis(4-clorofenil)-N-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxamida

El clorhidrato de 4,4-difluoropiperidin-1-amina (0.863 g, 5.00 mmol) se suspendió en tolueno seco (5.0 mL) en un matraz redondo seco bajo argón. Luego de enfriar a 0 °C, se agregó gota a gota trimetilaluminio (2.5 mL, 2.0 M en tolueno, 5.0 mmol). Una vez completa la adición de Me₃Al, el matraz se retiró del baño helado y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente. Luego de agitar por 2 horas, la solución color coñac (no enteramente homogénea quedaron unos cuantos grumos sólidos) se agregó a una solución de metil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxilato (0.407 g, 1.00 mmol) en tolueno seco (3.0 mL) bajo argón. Se calentó a 50 °C por 20 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se agregó lentamente (gota a gota) HCl (acuoso, 2 M, 10 mL). La mezcla obtenida se transfirió a un embudo de separación con la ayuda de diclorometano (100 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (3 x 30 mL). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua (40 mL) y salmuera antes de secar con MgSO₄. Luego de la evaporación de los disolventes el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc-diclorometano, 0-15 %) para producir 5,6-bis(4-clorofenil)-N-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxamida (0.401 g, 0.79 mmol, 78 %) como un sólido ligeramente amarillento.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (br s, 1H, N-H), 7.48 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.40 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.32 (d, 2H, J=8.7 Hz), 5.20 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 4H), 2.30-2.17 (m, 4H).

HRMS Calculado para [C₂₄H₂₂Cl₂F₂N₄O₂+H]⁺: 507.1166. Hallado: 507.1165.

Actividad Farmacológica

Los compuestos de la presente invención tienen actividad contra el producto receptor del gen CB₁. Los compuestos de la presente invención son activos

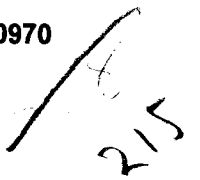
tienen $IC_{50} < 200$ nanomolar. La afinidad de los compuestos de la invención con receptores canabinoides centrales es demostrable en métodos descritos en Devane y colaboradores, Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605 ó los descritos en WO01/70700 o EP 656354. Alternativamente el análisis puede llevarse a cabo en la siguiente forma.

Se suspendieron 10 μ g de membranas, preparadas de células transfectadas en forma estable con el gen CB₁, en 200 μ l de 100mM NaCl, 5mM MgCl₂, 1mM EDTA, 50mM HEPES (pH 7.4), 1mM DTT, 0.1% BSA y 100 μ M GDP. A esto se agregó una concentración EC₈₀ de agonista (CP55940), la concentración requerida del compuesto de prueba y 0.1 μ Ci [³⁵S]-GTP γ S. Se dejó avanzar la reacción a 30°C durante 45 minutos. A continuación las muestras se transfirieron sobre filtros GF/B usando un cosechador de células y se lavaron con tampón de lavado (50mM Tris (pH 7.4), 5mM MgCl₂, 50mM NaCl). A continuación los filtros se cubrieron con escintilante y se contaron para determinar la cantidad de [³⁵S]-GTP γ S retenida por el filtro.

La actividad se cuantifica en la ausencia de todos los ligandos (actividad mínima) o en la presencia de una concentración EC₈₀ de CP55940 (actividad máxima). Estas actividades se fijan como actividad 0% y 100% respectivamente. Con diferentes concentraciones del ligando novedoso, la actividad se calcula como porcentaje de la actividad máxima y se grafica. Los datos se ajustan usando la ecuación $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^{UD})))$ y se determina el valor IC_{50} como la concentración requerida para producir la mitad de la inhibición máxima de la unión GTP γ S bajo las condiciones empleadas.

Ejemplos seleccionados de la presente invención exhiben los siguientes datos:

Ejemplo 9: 1.8 nM
Ejemplo 27: 13.5 nM

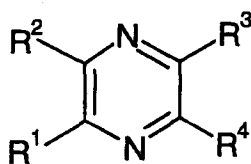
Handwritten signature and the number 215.

Los compuestos de la presente invención pueden brindar beneficios adicionales en términos de potencia, selectividad, biodisponibilidad, vida media en el plasma, permeabilidad cerebro sangre ("***blood brain permeability***"), fijación de proteína plasmática o solubilidad, comparados con agentes representativos agonistas inversos/antagonistas de CB₁ de referencia.

2/6

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la cual

R¹ y R² independientemente representan fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye independientemente de manera opcional por uno o más grupos representados por Z;

Z representa un grupo C₁₋₈alquilo sustituido de manera opcional por uno o más hidroxilo; un grupo C₁₋₆alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro; un grupo C₃₋₈cicloalquilo; un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o por un grupo NR¹⁰R¹¹ (en el cual R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente hidrógeno, un grupo C₁₋₆alquilo, un grupo C₁₋₆alcanoilo o un grupo C₁₋₆alcoxycarbonilo), o Z representa un grupo C₃₋₈cicloalquilo, un grupo C₁₋₆alcoxi (sustituido de manera opcional por uno o más fluoro), hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfonilo, nitro, un grupo NR¹⁰R¹¹ (en el cual R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente hidrógeno, un grupo C₁₋₆alquilo, un grupo C₁₋₆alcanoilo o un grupo C₁₋₆alcoxycarbonilo), mono o di C₁₋₃alquilamido, C₁₋₃alquiltio, C₁₋₃alquilsulfonilo, C₁₋₃alquilsulfonilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di C₁₋₃alquilcarbamoilo, sulfamoilo, acetilo, un grupo heterocíclico aromático que se sustituye de manera opcional por uno o más halo, C₁₋₄alquilo, trifluorometilo o trifluorometoxi y un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más

212

heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro, bencilo o un grupo amino $-NR^xR^y$ en el cual R^x y R^y representan independientemente H ó C_{1-4} alquilo;

R^3 representa un grupo de fórmula $X-Y-NR^5R^6$

en la cual X es CO ó SO_2

y Y está ausente o representa NH sustituido de manera opcional por un grupo C_{1-3} alquilo;

y R^5 y R^6 representan independientemente:

un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más hidroxilo;

un grupo (amino) C_{1-4} alquil-, en el cual el amino se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo;

un grupo $(C_{3-12}$ cicloalquil) $(CH_2)_g$ -, en donde g es 0, 1, 2 ó 3 en donde el cicloalquilo se sustituye de manera opcional por uno o más fluoro, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

un grupo $-(CH_2)_r$ (fenil) $_s$, en el cual r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0, de lo contrario s es 1 ó 2 y los grupos fenilo se sustituyen independientemente de manera opcional por uno o más grupos representados por Z;

naftilo;

antraceno;

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro, trifluorometilo, bencilo o un grupo amino $-NR^xR^y$ en el cual R^x y R^y representan independientemente H ó C_{1-4} alquilo;

1-adamantilmetilo;

un grupo $-(CH_2)_t$ Het, en el cual t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilenos se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo y Het representa un grupo heterocíclico sustituido de manera opcional por uno,

212

o halo;

ó R^5 representa H y R^6 es como se define más arriba;

ó R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno, al cual se unen, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado que contiene un nitrógeno y, de manera opcional, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro, trifluorometilo, trifluorometoxi, bencilo, C_{1-6} alcanoilo o un grupo amino $-NR^xR^y$, en el cual R^x y R^y representan independientemente H ó C_{1-4} alquilo;

R^4 representa un grupo de fórmula $(CH_2)_nCOOR^7$

en la cual n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R^7 representa un grupo C_{4-12} alquilo, un grupo C_{3-12} cicloalquilo o un grupo $(C_{3-12}$ cicloalquil) C_{1-3} alquil-, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo C_{1-6} alquilo; fluoro, amino o hidroxilo, o R^7 representa un grupo $-(CH_2)_a$ fenilo, en el cual a es 0, 1, 2, 3 ó 4 y el grupo fenilo se sustituye de manera opcional por uno o más grupos representados por Z, los cuales pueden ser los mismos o diferentes o

R^7 representa un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más de los siguientes: oxígeno, azufre o nitrógeno; en donde el grupo heterocíclico se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, grupos C_{1-3} acilo, hidroxilo, amino o bencilo; o

R^4 representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_o-O-(CH_2)_p-R^8$, en la cual o y p representan independientemente un entero 0, 1, 2, 3 ó 4 y cada una de las cadenas alquilo se sustituye independientemente de manera opcional por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, grupos C_{1-6} alcoxi o hidroxilo y R^8 representa un grupo C_{1-12} alquilo o un grupo C_{1-12} alcoxi ó R^8 representa fenilo sustituido independientemente de manera opcional por uno o más grupos Z ó R^8 representa un grupo heterocíclico aromático o un grupo heterocíclico de 5 a

2/19

los siguientes: oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada uno de estos anillos se sustituye de manera opcional por uno o más grupos representados por Z, los cuales pueden ser los mismos o diferentes; con la condición que R^4 no es un grupo C_{1-3} alcoximetilo a menos que R^3 represente un grupo de fórmula $X-YNR^5R^6$, en la cual X es CO y Y está ausente y R^5 es H y R^6 es un grupo C_{3-8} cicloalquilo sustituido por uno o más fluoro ó X es CO y Y es NH y NR^5R^6 conjuntamente representan un grupo piperidino sustituido por uno o más fluoro; ó R^8 representa un grupo C_{3-8} cicloalquilo o un grupo C_{3-8} cicloalquenilo sustituido de manera opcional por uno o más grupos representados por Z, los cuales pueden ser los mismos o diferentes;

R^4 representa un grupo C_{4-12} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, hidroxilo, o amino; o

R^4 representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_qR^9$, en la cual q es 0, 1, 2, 3 ó 4 y R^9 representa un grupo C_{3-12} cicloalquilo, un grupo C_{3-12} cicloalquenilo, fenilo, un grupo heterocíclico aromático o un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene uno o más de los siguientes: oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cada uno de estos anillos se sustituye de manera opcional por uno o más grupos representados por Z, los cuales pueden ser los mismos o diferentes; o

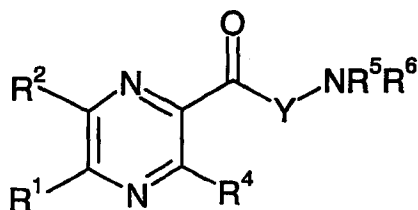
R^4 representa un grupo de fórmula $-L^1R^9$, en la cual L^1 representa una cadena C_{2-6} alquenileno sustituida de manera opcional por uno o más grupos C_{1-4} alquilo y R^9 es como se define anteriormente; o

R^4 representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_m-O-(CO)-R^{10}$, en la cual m representa un entero 0, 1, 2, 3 ó 4, en el cual R^{10} representa un grupo C_{1-12} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, hidroxilo, o amino o R^{10} representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_qR^9$, en la cual q y R^9 es como se describe anteriormente; o

R^4 representa un grupo de fórmula $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, en la cual R^{11} y R^{12} representan independientemente H o un grupo C_{1-8} alquilo o un grupo C_{1-8} alquilo sustituido por uno o más grupos, con la condición que por lo menos uno de R^{11} y R^{12} sea un grupo hidroxialquilo; o

R^4 representa un grupo de fórmula $-\text{L}^2\text{CN}$, en la cual L^2 representa una cadena C_{1-6} alquilenos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por fórmula IIa



IIa

en donde R^1 y R^2 independientemente representan fenilo sustituido independientemente de manera opcional por halo o piridilo,

R^4 representa un grupo C_{4-8} alquilo, un grupo CH_2OR^8 , en el cual R^8 es un grupo C_{4-8} alquilo, un grupo CO_2R^7 en el cual R^7 , representa un grupo C_{4-8} alquilo,

y Y representa NH y

R^5 representa H y

R^6 representa perfluorofenilo o fenilo sustituido de manera opcional por trifluorometilo ó R^5 y R^6 junto con el nitrógeno al cual se unen representan piperidino, morfolino o piperazino cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo, hidroxilo, fluoro, trifluorometilo, trifluorometoxi, bencilo, C_{1-6} alcanoilo o un grupo amino - NR^xR^y , en el cual R^x y R^y representan independientemente H ó C_{1-4} alquilo;

221

ó Y está ausente y

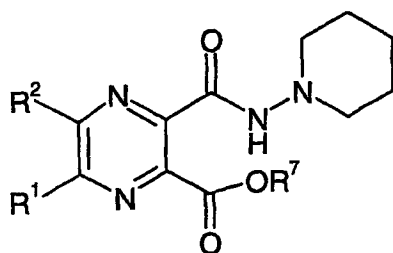
R⁵ representa H ó un grupo C₁₋₆alquilo sustituido de manera opcional por amino;

R⁶ representa tetrahidropiraniilo ó 4-piperidinilo sustituido de manera opcional por uno o más grupos C₁₋₃alquilo, hidroxilo, fluoro, trifluorometilo, trifluorometoxi, bencilo, C₁₋₆alcanoil o un grupo amino -NR^xR^y, en el cual R^x y R^y representan independientemente H ó C₁₋₄alquilo o un grupo C₁₋₆alquilo sustituido de manera opcional por amino;

o

R⁵ y R⁶ junto con el nitrógeno al cual se unen representan piperidino, morfolino o piperazino, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por C₁₋₃alquilo o fluoro.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por fórmula IIb

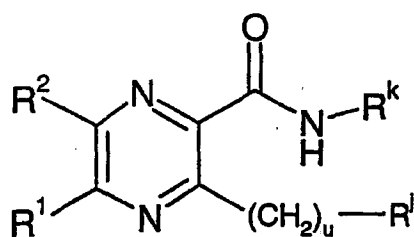


IIb

en donde R¹ y R² representan fenilo independientemente sustituido de manera opcional por uno o más cloro; y

R⁷ representa butilo, *terc*-butilo, ciclohexilo o bencilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por fórmula IIc



Ilc

en donde R^1 y R^2 representan fenilo independientemente sustituido de manera opcional por uno o más cloro o metilo;

u es 0, 1, 2, 3, ó 4;

R^j representa triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxazinolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, azolactonilo o azetidino, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, un grupo C_{1-3} alquiltio, un grupo C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-3} alcoxi, hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilamino, $di(C_{1-6}$ alquil)amino, o un grupo C_{1-6} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: C_{1-3} alcoxi, hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilamino, $di(C_{1-6}$ alquil)amino, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo o un grupo de fórmula $CH(X)R^pR^q$, en la cual X es hidroxilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, difluorometoxi, C_{1-6} alquil, amino, C_{1-6} alquilamino, $di(C_{1-6}$ alquil)amino, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, R^p representa hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{3-6} cicloalquilo y R^q representa hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{3-6} cicloalquilo o R^j representa un grupo C_{1-6} alcoxi sustituido terminalmente en carbono por uno o más fluoro; y

R^k representa piperidino, 4,4-difluorociclohexilo o C_{3-6} alquilo sustituido de manera opcional por hidroxilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en la cual R^1 y R^2 representan fenilo independientemente sustituido de manera opcional por uno o más cloro o metilo;

R^j representa triazolilo o tetrazolilo, cada uno de los cuales se sustituye de

223

manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₃alquiltio, un grupo C₃₋₆cicloalquilo o un grupo C₁₋₆alquilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: C₁₋₃alcoxi, hidroxilo, amino, C₁₋₆alquilamino, di(C₁₋₆alquil)amino, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo o un grupo de fórmula CH(X)R^pR^q en la cual X es hidroxilo, difluorometoxi, C₁₋₆alquilo, amino C₁₋₆alquilamino, di(C₁₋₆alquil)amino, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, R^p representa hidrógeno, un grupo C₁₋₆alquilo o un grupo C₃₋₆cicloalquilo y R^q representa hidrógeno, un grupo C₁₋₆alquilo o un grupo C₃₋₆cicloalquilo o R^j representa un grupo C₁₋₆alcoxi sustituido terminalmente en carbono por uno o más fluoro; y u es 0 ó 1; y

R^k representa piperidino, 4,4-difluorociclohexilo o C₃₋₆alquilo sustituido de manera opcional por hidroxilo.

6. Un compuesto seleccionado de uno o más de los siguientes:

tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato;

butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato;

ciclohexil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil] pirazin-2-carboxilato;

bencil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato;

tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-({[cis-2-hidroxíciclohexilo]amino} carbonil)-pirazin-2-carboxilato;

tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-({[trans-2-hidroxíciclohexilo]amino} carbonil)-pirazin-2-carboxilato;

tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-({2-[4-(trifluorometil)fenil]hidrazino} carbonil)-pirazin-2-carboxilato;

tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(morfolin-4-ilamino)carbonil] pirazin-2-carboxilato;

tert-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-({2-[4-(*tert*-butilhidrazino} carbonil)

3-(*terc*-butoximetil)-5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-(ciclohexiloidenemetil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-(cianometil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-(1-metoxietil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[[2-hidroxi-1-metiletil]amino] carbonil}-pirazin-2-carboxilato;

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[[4,4-difluorociclohexilo]amino]carbonil}pirazin-2-carboxilato;

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(pentilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato;

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[[1-etilpropil]amino]carbonil}pirazin-2-carboxilato;

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-[[4,4-difluoropiperidin-1-il]amino]carbonil}-pirazin-2-carboxilato;

5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-il-3-[(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[4-(1-hidroxietyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[5-(1-hidroxietyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

terc-butil {[1-({5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}carbamato;

terc-butil {[1-({5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}metil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]metil}carbamato;

3-{[4-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

3-{[5-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohex-2-en-1-iloxi)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(ciclohexilooxi)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(2-hidroxietyl)-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2,3-dicarboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(3-hidroxiutil)-*N'*-piperidin-1-ilpirazin-2,3-dicarboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(3-hidroxiutil)-*N'*-piperidin-1-ilpirazin-2,3-dicarboxamida;

terc-util 5,6-bis(4-metilfenil)-3-[(piperidin-1-ilamino)carbonil]pirazin-2-carboxilato;

5,6-bis(4-metilfenil)-*N*-piperidin-1-il-3-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-metilfenil)-*N*-piperidin-1-il-3-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(4,4-difluorociclohexilo)-3-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(2-metoxietoxi)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-ciclopropil-2*H*-tetrazol-2-il)metil]-*N*-piperidin-1-

236

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-ciclopropil-1*H*-tetrazol-1-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

terc-butil 6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-3-[(piperidin-1-ilamino) carbonil]pirazin-2-carboxilato;

terc-butil 5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)-3-[(piperidin-1-ilamino) carbonil]pirazin-2-carboxilato;

6-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-*N*-piperidin-1-il-3-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;

5-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)-*N*-piperidin-1-il-3-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;

terc-butil 5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]-carbonil} pirazin-2-carboxilato;

piperidin-1-ilamida de ácido 5,6-bis-(4-cloro-fenil)-3-propoxi-pirazin-2-carboxílico;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)pirazin-2-carboxamida

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-(1*H*-tetrazol-5-il)pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-morfolin-4-il-2*H*-tetrazol-2-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(5-morfolin-4-il-1*H*-tetrazol-1-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-[(5-pirrolidin-1-il-2*H*-tetrazol-2-il)metil]pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-il-3-[(5-pirrolidin-1-il-1*H*-tetrazol-1-il)metil]pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[5-(metiltio)-2*H*-tetrazol-2-il]metil}-*N*-piperidin-1-il-

229

5,6-bis(4-clorofenil)-3-{[5-(metiltio)-1*H*-tetrazol-1-il]metil}-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(4,4-difluorociclohexilo)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(4,4-difluorociclohexilo)-3-{[(4-fluprobencil)oxi]metil}pirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(4,4-difluorociclohexilo)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]pirazin-2-carboxamida; o

5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(metoximetil)pirazin-2-carboxamida

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. un compuesto de formula I, como se reivindica en cualquier reivindicación previa para uso como un medicamento.

8. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un coadyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Uso de un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención, epilepsia y afecciones relacionadas, y trastornos nerviosos tales como demencia, trastornos nerviosos, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico,

abuso prolongado, adicción y/o indicaciones de recaída.

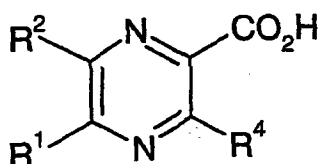
10. Un método de tratar obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención, epilepsia y afecciones relacionadas, y trastornos nerviosos tales como demencia, trastornos nerviosos, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque septicémico, enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal, y abuso prolongado, adicción y/o indicaciones de recaída, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, a un paciente necesitado de él.

11. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de obesidad.

12. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con otro compuesto farmacéuticamente activo.

13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende

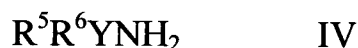
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III



III

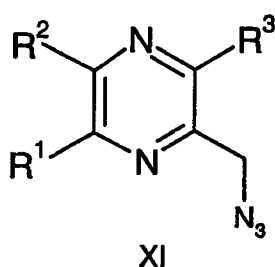
en la cual R¹, R² y R⁴ son como se define previamente con una amina de

fórmula IV

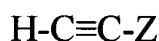


en la cual Y, R^5 y R^6 son como se definen anteriormente en un disolvente, en la presencia de un agente de acoplamiento y, de manera opcional, en la presencia de una base a una temperatura en el margen de $-25^{\circ}C$ a $150^{\circ}C$ para producir compuestos de fórmula I, en la cual R^1 , R^2 y R^4 son como se definen anteriormente y R^3 es $COYNR^5R^6$ como se define previamente, o

b) hacer reaccionar una azida de fórmula XI



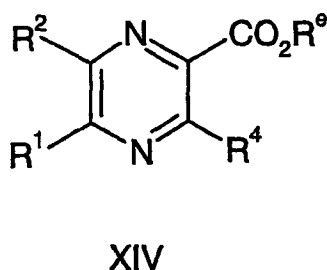
en la cual R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente con un acetileno de fórmula XII



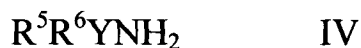
XII

en la cual Z es como se define anteriormente en un disolvente inerte y, de manera opcional, en la presencia de un catalizador a una temperatura en el margen de $-25^{\circ}C$ a $150^{\circ}C$ para producir compuestos de fórmula I en la cual R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente y R^4 representa un grupo $CH_2(1H-1,2,3-triazol-1-il)$, en el cual el triazol se sustituye de manera opcional en carbono por Z; o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIV

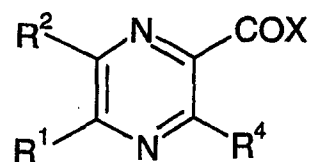


en la cual R^1 , R^2 y R^4 son como se definen anteriormente y R^c representa un grupo alquilo con una amina de fórmula IV



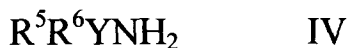
o su sal, en la cual Y, R^5 y R^6 son como se definen anteriormente, en un disolvente en la presencia de agente de acoplamiento y, de manera opcional, en una atmósfera inerte a una temperatura en el margen de -25°C a 150°C para producir compuestos de fórmula I, en la cual R^1 , R^2 y R^4 son como se definen anteriormente y R^3 es COYNR^5R^6 ; o

d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XV



XV

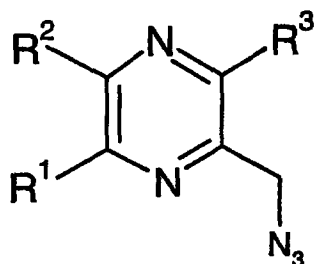
en la cual R^1 , R^2 y R^4 son como se definen anteriormente y X representa un grupo saliente con una amina de fórmula IV



o su sal, en la cual Y, R^5 y R^6 son como se definen anteriormente, en un disolvente de manera opcional en la presencia de una base a una temperatura en el margen de -25°C a 150°C para producir compuestos de fórmula I, en la cual R^1 , R^2 y R^4 son como se definen anteriormente y R^3 es COYNR^5R^6 ; o

d) desproteger compuestos de fórmula I, en la cual se protegen uno o más grupos, para producir compuestos de fórmula I.

14. Un compuesto de fórmula XI

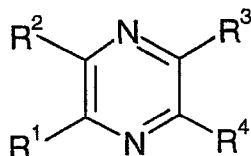


XI

en la cual R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente.

EXTRACTO

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de 3-substituidas-4,5-diarilpirazin-2-carboxamidas de fórmula I,



I

y procesos para preparar tales compuestos, su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos y nerviosos, a métodos para su uso terapéutico y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/000970

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401/12, 401/14, 403/06, 413/12, 413/14, 241/24, A61K31/4965, 31/497, A61P3/04, 25/00, 1/00, 5/00,
IPC7: 9/00, 11/00, 37/00// C07D207/06, 211/98, 241/24, 249/04, 257/04, 257/06, 265/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CHEM. ABS DATA, EPO-INTERNAL, WPI DATA, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03051851 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 June 2003 (26.06.2003) --	1-14
P,X	WO 03051850 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 June 2003 (26.06.2003) --	1-14
X	WO 9202513 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 20 February 1992 (20.02.1992) --	1-2,7-10, 12-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 2004

Date of mailing of the international search report

19-10-2004

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Per Renström/EÖ

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/000970

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

03/09/2004

International application No.

PCT/SE 2004/000970

WO	03051851	A1	26/06/2003	CA	2469786 A	26/06/2003
				SE	0104330 D	00/00/0000
WO	03051850	A1	26/06/2003	SE	0104332 D	00/00/0000
WO	9202513	A1	20/02/1992	GB	9017183 D	00/00/0000
				JP	6501926 T	03/03/1994
				GB	9020345 D	00/00/0000
WO	0170700	A1	27/09/2001	AU	4250101 A	03/10/2001
				BR	0109457 A	03/06/2003
				CA	2401832 A	27/09/2001
				CN	1419546 T	21/05/2003
				EP	1268435 A	02/01/2003
				HU	0204519 A	28/05/2003
				IL	151452 D	00/00/0000
				JP	2004500401 T	08/01/2004
				NO	20024531 A	19/11/2002
				SK	13522002 A	04/03/2003
				US	6476060 B	05/11/2002
				US	20010053788 A	20/12/2001
				ZA	200207303 A	11/12/2003
EP	656354	A1	07/06/1995	NONE		

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Swedish Patent Office (RO/SE)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101079-1 WO
I	Title of Invention	THERAPEUTIC AGENTS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	CHENG, Leifeng
III-1-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	SE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent	
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA	
IV-1-2	Address	Global Intellectual Property 151 85 Södertälje Sweden	
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00	
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	18 June 2003 (18.06.2003)	
VI-1-2	Number	0314057.1	
VI-1-3	Country	GB	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(II) and 51bis.1(a)(II)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application ASTRAZENECA AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(ii)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, CHENG, Leifeng
VIII-2-1(i)x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	100	-
IX-3	Claims	14	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	120	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. GF 1566/04	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the International application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	<i>Christer Wahlström</i>	
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	Christer Wahlström	
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

101079-1 WO

5/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	---	--

APOSTILLE**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****1. Pais: Suecia****El presente documento oficial****2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde****3. en su calidad de Notario Público****4. y lleva el timbre/sello de Notario Público
en Escotocolmo****Lo cual certifica****5. en Estocolmo****6. el 9.11.2005****7. por Björn Sandin****Notario Público****8. No 3066****9. Timbre/Sello:****10. Firma:**

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Anne-Marie Bonde".

ASSIGNMENT

The undersigned,

Leifeng CHENG

domiciled in

AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Sweden

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

3-SUBSTITUTED 5,6-DIARYL-PYRAZINE-2-CARBOXAMIDE AND -2-SULFONAMIDE
DERIVATIVES AS CB1 MODULATORS

I state as well that I assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Leifeng CHENG

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

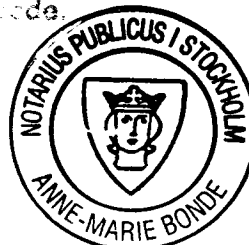
Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Notaria Anna-Marie Bonde, Notario Público
Suecia, certifica que

Leifeng Cheng

ha otorgado

9.11.2005



242

TRADUCCION DEL SELLO QUE SE ENCUENTRA EN LA APOSTILLA DEL DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCIÓN, OTORGADO POR EL INVENTOR: LEIFENG CHENG, A LA SOCIEDAD **ASTRAZENECA AB**, DOMICILIADA EN S-151 85 SÖDERTÄLJE, SUECIA, DEL SUECO AL CASTELLANO.

BJÖRN SANDIN
NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCIÓN, OTORGADO POR EL INVENTOR: LEIFENG CHENG, A LA SOCIEDAD **ASTRAZENECA AB**, DOMICILIADA EN S-151 85 SÖDERTÄLJE, SUECIA, DEL SUECO AL CASTELLANO.

ANNE-MARIE BONDE
NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**

domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

POWER OF ATTORNEY

I (We) **ASTRAZENECA AB**

domiciled in **SE-151 Sodertalje, Sweden**

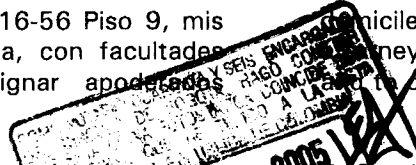
Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and designate judicial and extrajudicial attorneys.



2A

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy _____ de _____ de _____
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de _____

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de _____
con fecha _____

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy _____ de _____ de _____, compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003
personally appeared before me

KEVIN BILL
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY
of ATRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer -this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

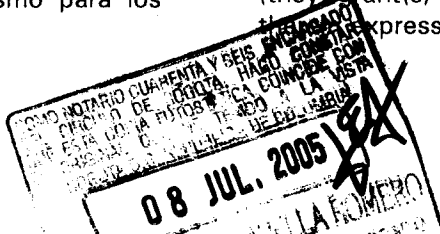
Notary Public (Seal)

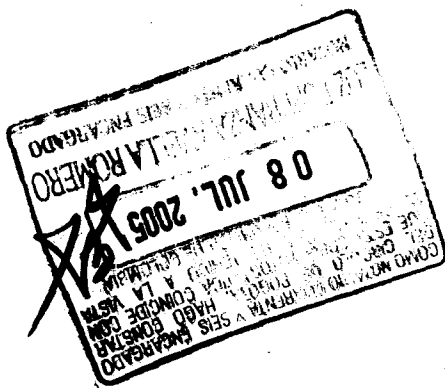
**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this _____ day of _____ of _____
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes expressed.

Notary Public (Seal)





APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **J B Hodgson**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le **17 February 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G348987**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Ireland**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

246

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a **Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S**, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

2. Este documento público

ha sido firmado por

J. B. Hodgson

3. actuando en capacidad de

Notario Público

4. lleva el sello de:

Dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres

6. el **17 de Febrero de 2004**

7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad

8. No. **G348987**

9. Sello

10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.





ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

GAVIRI A

247

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795	
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.									

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción	
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía	
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.	
Fecha de la defunción	Presunción de muerte
Año 2 0 0 4 Mes 1 0 Día 3 0 04:10 PM	Número de certificado de defunción A- 2094375.
Juzgado que profiere la sentencia	Fecha de la sentencia
	Año Mes Día
Documento presentado	Nombre y cargo del funcionario
Autorización Judicial ☐ Certificado Médico ☒	ANDRES DIAZ CAMPOS.- R.M. No. 79982662

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO II.	
Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documentos de identificación (Clase y número)	
Firma	

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documentos de identificación (Clase y número)	
Firma	

Fecha de inscripción		Nombre y firma del funcionario que autoriza	
Año 2 0 0 4 Mes 1 1 Día 0 2	BLANCA LUCIA GONZALEZ RESTREPO		NOTARIA

PADRES: ALFON SO CASTRO		ESPACIO PARA NOTAS
MERCEDES DUQUE.		

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05128615 00000000

Folios: 249

Fecha (AMD): 2005-12-21 16:58:01

Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

250
248

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

21 DIC - 05

257
244

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	5 128615
	Solicitud internacional	SE2004/000970
	Fecha inicio fase nacional	18/01/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3842

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 31 MAR. 2006
adpal