

CSA825182

Organización y
Digitalización CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-44954

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE PIRAZINA COMO MODULADORES DEL CANAL DE
SODIO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

DIRECCIÓN: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Reino Unido

A G. K 3' / 497

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 02 de Mayo de 2008

52.

OLARTER AISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-044954- -00000-0000

Fecha: 2008-05-02 16:27:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Trg. 11 PATENTE/III Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 228

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SÓLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000087

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER LIMITED

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9NJ Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra

Lugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta

TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/003055

Fecha

Octubre 23, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/052123

Fecha

Mayo 10, 2007

6

Título (54) DERIVADOS DE PIRAZINA COMO MODULADORES DEL CANAL DE SODIO
PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Clasificación Internacional (51) C07D 403/12, C07D 413/12, A61K 31/497, A61P
25/04

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 4, 2005

(31) Número de Solicitud

60/733,662

9

Comprobante de pago No. 08-34,693

Fecha Abril 30 de 2008

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver Exp. N° 06-009.534

☒

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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.

☐

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.

☐

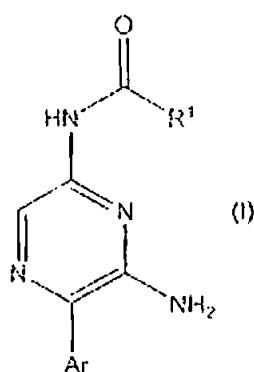
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]

C.C. 79.782.747 Brá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2006/003055

3

1. **KARL RICHARD GIBSON,**
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico
2. **CEDRIC POINSARD,**
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico
3. **MELANIE SUSANNE GLOSSOP,**
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica
4. **MARK IAN KEMP,**
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico
5. **STEPHEN MARTIN DENTON,**
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico

21

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-044954- -00000-0000

Fecha: 2008-05-02 16:27 52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 34,693
FECHA : ABRIL 30 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106978	29/04/2008	5,510,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO CUYO ORIGINAL ESTÁ EN INGLÉS
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Poder otorgado por PFIZER LIMITED a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Ruisbeck y/o Ann Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva la siguiente Apostilla en Inglés

APOSTILLA
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1 País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2 Ha sido firmado por: KENNETH GREENWOOD
3 Quien actúa en calidad de: NOTARIO PÚBLICO
4 Y lleva el sello/estampilla de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5 En Londres

6. El día 12 de Mayo de 2006.

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth.

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth. (sello seco)

10 Firma: S. Kemsley (Por el Secretario de Estado).

Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuino. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

Certifico que el documento adjunto es una traducción exacta del original: "Cert. Notarial . Olarter".
Fecha: 30 de Mayo de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Dirección: Carrera 15 No. 99-13
Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail:
lreseser1@yahoo.com. 7386

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England.

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents

Department

Date/Fecha: 5th May 2006

City/Country/Ciudad, País: Sandwich, Kent, England.

Poder

El suscrito,

PFIZER LIMITED

domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salazar

Of Course
Guillermo Chahin
Graciela Meli

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
11th May 2006

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department
of legal age and domiciled in
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director of European Patents
Department
of Pfizer Limited

3. That PFIZER LIMITED,
having its principal place of business located in
Sandwich, Kent, England
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):
Certified Board Minute Extract which was
held on 23rd September 2005.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Stephane Drouin, Director Ejecutivo del Departamento de Patentes Europeas
mayor de edad y domiciliado
en Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Inglaterra
suscrió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

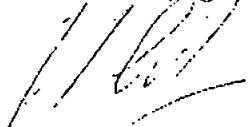
4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

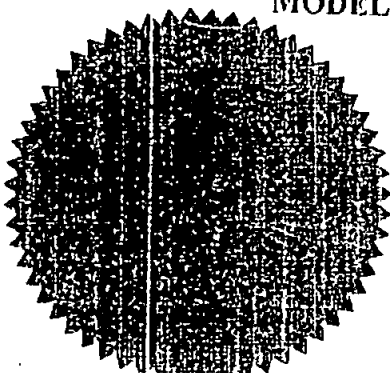
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):



MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION



6

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 **Kenneth Greenwood**
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
6. the/le **12 May 2006**

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 **H014598**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **S. Kemsley**



Sec

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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

CORRECTED VERSION

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DROUIN, Stéphane
Pfizer Global Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 15 April 2008 (15.04.2008)	
Applicant's or agent's file reference PC33052A	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/IB2006/003055	International filing date (day/month/year) 23 October 2006 (23.10.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address DENTON, Stephen, Mark Pfizer Global Research and Development Ramsgate Road Sandwich, Kent, CT13 9NJ United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address DENTON, Stephen, Martin Pfizer Global Research and Development Ramsgate Road Sandwich, Kent, CT13 9NJ United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☐ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Tchougang-Palumbo Lucia e-mail ro.ih@wipo.int Telephone No. +41 22 338 86 71
---	--

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
10 May 2007 (10.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/052123 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)

(74) Agents: DROUIN, Stéphane et al.; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:

PCT/GB2006/003055

(22) International Filing Date: 23 October 2006 (23.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/733,662 4 November 2005 (04.11.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GIBSON, Karl, Richard [—/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). POINSARD, Cedric [—/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). GLOSSOP, Melanie, Susanne [—/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). KEMP, Mark, Ian [—/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(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, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

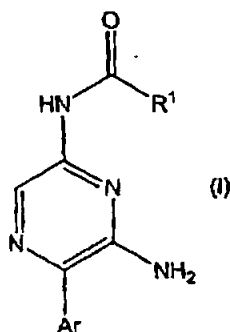
Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the International search report:
12 July 2007

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: PYRAZINE DERIVATIVES AS SODIUM CHANNEL MODULATORS FOR THE TREATMENT OF PAIN



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the formula (I): and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, and compositions containing such compounds and the uses of such compounds for the treatment of pain.

WO 2007/052123 A3

5

PYRAZINE DERIVATIVES

This invention relates to pyrazine derivatives. More particularly, this invention relates to heteroaryl substituted N-[6-amino-5-aryl-pyrazin-2-yl]-carboxamide derivatives and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of, such derivatives.

10

The pyrazine derivatives of the present invention are sodium channel modulators and have a number of therapeutic applications, particularly in the treatment of pain. More particularly, the pyrazine derivatives of the invention are $Na_{V1.8}$ modulators. Preferred pyrazine derivatives of the invention show an affinity for the $Na_{V1.8}$ channel which is greater than their affinity for the tetrodotoxin-sensitive sodium channels (TTX-S). More preferred pyrazine derivatives of the invention show at least a 2-fold selectivity for the $Na_{V1.8}$ channel as compared with the tetrodotoxin-sensitive sodium channels, and most preferably an 8-fold selectivity.

15

20

The $Na_{V1.8}$ channel is a voltage-gated sodium channel which is expressed in nociceptors, the sensory neurones responsible for transducing painful stimuli. The rat channel and the human channel have been cloned in 1996 and 1998 respectively (*Nature* 1996; 379: 257-262; *Pain* 1998(Nov); 78(2):107-114). The $Na_{V1.8}$ channel was previously known as SNS (sensory neurone specific) and PN3 (peripheral nerve type 3). The $Na_{V1.8}$ channel is atypical in that it shows resistance to the blocking effects of the puffer fish toxin tetrodotoxin and it is believed to underlie the slow-voltage-gated and tetrodotoxin-resistant (TTX-R) sodium currents recorded from dorsal root ganglion neurones. The closest molecular relative to the $Na_{V1.8}$ channel is the $Na_{V1.5}$ channel, which is the cardiac sodium channel, with which it shares approximately 60% homology. The $Na_{V1.8}$ channel is expressed most highly in the 'small cells' of the dorsal root ganglia (DRG). These are thought to be the C- and A-delta cells which are the putative polymodal nociceptors, or pain sensors. Under normal conditions, the $Na_{V1.8}$ channel is not expressed anywhere other than subpopulations of DRG neurones. The $Na_{V1.8}$ channels are thought to contribute to the process of DRG sensitisation and also to hyperexcitability due to nerve injury. Inhibitory modulation of the $Na_{V1.8}$ channels is aimed at reducing the excitability of nociceptors, by preventing them from contributing to the excitatory process.

25

30

35

Studies have shown that $Na_{V1.8}$ knock-out leads to a blunted pain phenotype, mostly to inflammatory challenges (A.N. Akopian *et al.*, *Nat. Neurosci.* 1999; 2: 541-548) and that $Na_{V1.8}$ knockdown reduces pain behaviours, in this case neuropathic pain (J. Lai *et al.*, *Pain*, 2002(Jan); 95(1-2): 143-152). Coward *et al.* and Yiangou *et al.*, have shown that $Na_{V1.8}$ appears to be expressed in pain conditions (*Pain*, 2000(March); 85(1-2): 41-50 and *FEBS Lett.* 2000(Feb 11); 467(2-3): 249-252).

40

The $Na_{V1.8}$ channel has also been shown to be expressed in structures relating to the back and tooth pulp and there is evidence for a role in causalgia, inflammatory bowel conditions and multiple sclerosis (Bucknill *et al.*, *Spine*, 2002(Jan 15); 27(2):135-140; Shembalker *et al.*, *Eur J Pain*, 2001; 5(3): 319-323;

5 Laird *et al.*, *J Neurosci.* 2002(Oct 1); 22(19): 8352-8358; Black *et al.*, *Neuroreport.* 1999(Apr 6); 10(5): 913-918 and *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000: 97: 11598-11602).

10 Several sodium channel modulators are known for use as anticonvulsants or antidepressants, such as carbamazepine, amitriptyline, lamotrigine and riluzole, all of which target brain tetrodotoxin-sensitive (TTX-S) sodium channels. Such TTX-S agents suffer from dose-limiting side effects, including dizziness, ataxia and somnolence, primarily due to action at TTX-S channels in the brain.

15 WO-A-03/051366 discusses protein kinase inhibitors useful for the treatment of cancer. WO-A-03/45924 discusses CRF₁ antagonists useful for the treatment of CNS-related disorders. WO-A-98/38174 discusses pyrazine derivatives which are stated to act as sodium channel blockers.

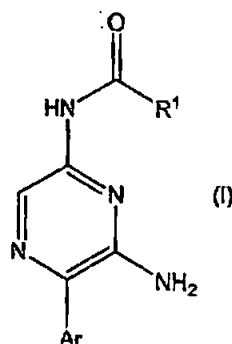
20 It is an objective of the invention to provide new Na_{V1.8} channel modulators that are good drug candidates. Preferred compounds should bind potently to the Na_{V1.8} channel whilst showing little affinity for other sodium channels, particularly the TTX-S channels, and show functional activity as Na_{V1.8} channel modulators. They should be well absorbed from the gastrointestinal tract, be metabolically stable and possess favourable pharmacokinetic properties. They should be non-toxic and demonstrate few side-effects. Furthermore, the ideal drug candidate will exist in a physical form that is stable, non-hygroscopic and easily formulated. Preferred pyrazine derivatives of the present invention are selective for the Na_{V1.8} channel over the tetrodotoxin-sensitive (TTX-S) sodium channels, leading to improvements in the side-effect profile.

30 The pyrazine derivatives of the present invention are therefore potentially useful in the treatment of a wide range of disorders, particularly pain, acute pain, chronic pain, neuropathic pain, inflammatory pain, visceral pain, nociceptive pain including post-surgical pain, and mixed pain types involving the viscera, gastrointestinal tract, cranial structures, musculoskeletal system, spine, urogenital system, cardiovascular system and CNS, including cancer pain, back and orofacial pain.

35 Other conditions that may be treated with the pyrazine derivatives of the present invention include multiple sclerosis, neurodegenerative disorders, irritable bowel syndrome, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, neuropathological disorders, functional bowel disorders, inflammatory bowel diseases, pain associated with dysmenorrhea, pelvic pain, cystitis, pancreatitis, migraine, cluster and tension headaches, diabetic neuropathy, peripheral neuropathic pain, sciatica, fibromyalgia and causalgia.

The invention provides a pyrazine derivative of the formula (I):

3

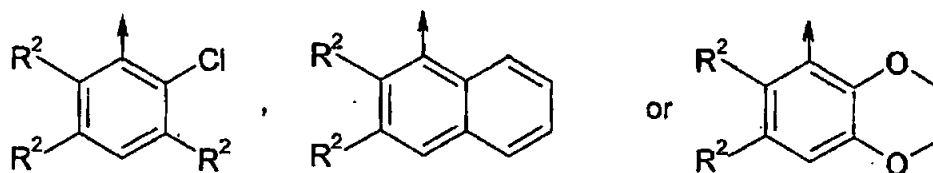


5

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof;

wherein R^1 is a 5-membered heteroaryl group comprising either (a) from 1 to 4 nitrogen atoms or (b) one oxygen or one sulphur atom and 0, 1 or 2 nitrogen atoms, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, halo (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy (C_1-C_4) alkyl, amino (C_1-C_4) alkyl, amino, (C_1-C_4) alkylamino, di- $((C_1-C_4)$ alkyl)amino, (C_1-C_4) alkylamino (C_1-C_4) alkyl and di- $((C_1-C_4)$ alkyl)amino (C_1-C_4) alkyl; with the proviso that R^1 is not imidazolyl, oxazolyl or 1,2,4-triazolyl;

Ar is

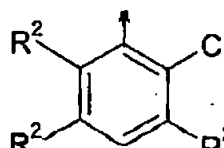


- 15 wherein $\rightarrow$ indicates the point of attachment to the pyrazine ring; and each R^2 is independently selected from hydrogen, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, halo (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkoxy, cyano and halo.

In the above definitions, halo means fluoro, chloro, bromo or iodo. Alkyl, and alkoxy groups, containing the requisite number of carbon atoms, can be unbranched or branched. Examples of alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl and t-butyl. Examples of alkoxy include methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, sec-butoxy and t-butoxy. Examples of haloalkyl include trifluoromethyl.

- 25 Specific examples of R^1 include thienyl, furanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl and tetrazolyl (each optionally substituted as specified above).

In a preferred aspect (A), the invention provides a pyrazine derivative of the formula (I), or a



pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Ar is $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClR}_2$ and R^1 and R^2 are as defined above; more preferably, Ar is 2-chlorophenyl, 2,3-dichlorophenyl, 2,5-dichlorophenyl, 2,5-

30

14

5 dichloro-3-methoxyphenyl, 2,3,5-trichlorophenyl, 2-chloro-5-methoxyphenyl, 2,3-dichloro-5-methoxyphenyl or 2-chloro-5-cyanophenyl.

10 In a preferred aspect (B), the invention provides a pyrazine derivative of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Ar is as defined above, either in its broadest aspect or in a preferred aspect under (A); and R¹ is pyrazolyl or isoxazolyl, each being optionally substituted with (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl; more preferably R¹ is pyrazolyl or isoxazolyl, each being substituted with one, two or three substituents independently selected from methyl, ethyl, and isopropyl; individual preferred R¹ groups are 3-methylisoxazol-4-yl, 1-methyl-1H-pyrazol-5-yl, 5-isopropylisoxazol-4-yl, 5-methylisoxazol-4-yl or 3-ethyl-5-methylisoxazol-4-yl.

15 In a preferred aspect (C), the invention provides a pyrazine derivative of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Ar and R¹ are as defined above, either in their broadest aspects or in a preferred aspect under (A) or (B), and each R² is independently selected from hydrogen, methoxy, ethoxy, cyano, methyl, ethyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, chloro and fluoro; more preferably each R² is independently selected from hydrogen, methoxy, cyano, trifluoromethyl, chloro and fluoro.

25 Specific preferred pyrazine derivatives according to the invention are those listed in the Examples section below and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof. Even more preferred pyrazine derivatives according to the invention are those compounds selected from:

30 N-[6-amino-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
35 N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyrazin-2-yl]-5-isopropylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-5-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-cyanophenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
35 N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-3-ethyl-5-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide; and
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-5-isopropylisoxazole-4-carboxamide;
and the pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

40 The compounds of formula (I), being Nav1.8 channel modulators, are potentially useful in the treatment of a range of disorders. The treatment of pain, particularly chronic, inflammatory, neuropathic, nociceptive and visceral pain, is a preferred use.

5

Physiological pain is an important protective mechanism designed to warn of danger from potentially injurious stimuli from the external environment. The system operates through a specific set of primary sensory neurones and is activated by noxious stimuli via peripheral transducing mechanisms (see Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 for a review). These sensory fibres are known as nociceptors and are characteristically small diameter axons with slow conduction velocities. Nociceptors encode the intensity, duration and quality of noxious stimulus and by virtue of their topographically organised projection to the spinal cord, the location of the stimulus. The nociceptors are found on nociceptive nerve fibres of which there are two main types, A-delta fibres (myelinated) and C fibres (non-myelinated). The activity generated by nociceptor input is transferred, after complex processing in the dorsal horn, either directly, or via brain stem relay nuclei, to the ventrobasal thalamus and then on to the cortex, where the sensation of pain is generated.

Pain may generally be classified as acute or chronic. Acute pain begins suddenly and is short-lived (usually twelve weeks or less). It is usually associated with a specific cause such as a specific injury and is often sharp and severe. It is the kind of pain that can occur after specific injuries resulting from surgery, dental work, a strain or a sprain. Acute pain does not generally result in any persistent psychological response. In contrast, chronic pain is long-term pain, typically persisting for more than three months and leading to significant psychological and emotional problems. Common examples of chronic pain are neuropathic pain (e.g. painful diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia), carpal tunnel syndrome, back pain, headache, cancer pain, arthritic pain and chronic post-surgical pain.

When a substantial injury occurs to body tissue, via disease or trauma, the characteristics of nociceptor activation are altered and there is sensitisation in the periphery, locally around the injury and centrally where the nociceptors terminate. These effects lead to a heightened sensation of pain. In acute pain these mechanisms can be useful, in promoting protective behaviours which may better enable repair processes to take place. The normal expectation would be that sensitivity returns to normal once the injury has healed. However, in many chronic pain states, the hypersensitivity far outlasts the healing process and is often due to nervous system injury. This injury often leads to abnormalities in sensory nerve fibres associated with maladaptation and aberrant activity (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

Clinical pain is present when discomfort and abnormal sensitivity feature among the patient's symptoms. Patients tend to be quite heterogeneous and may present with various pain symptoms. Such symptoms include: 1) spontaneous pain which may be dull, burning, or stabbing; 2) exaggerated pain responses to noxious stimuli (hyperalgesia); and 3) pain produced by normally innocuous stimuli (allodynia - Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Although patients suffering from various forms of acute and chronic pain may have similar symptoms, the underlying mechanisms may be different and may, therefore, require different treatment strategies. Pain can also therefore be divided into a number of different subtypes according to differing pathophysiology, including nociceptive, inflammatory and neuropathic pain.

26

5 Nociceptive pain is induced by tissue injury or by intense stimuli with the potential to cause injury. Pain
afferents are activated by transduction of stimuli by nociceptors at the site of injury and activate neurons
in the spinal cord at the level of their termination. This is then relayed up the spinal tracts to the brain
where pain is perceived (Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). The activation of nociceptors
10 activates two types of afferent nerve fibres. Myelinated A-delta fibres transmit rapidly and are responsible
for sharp and stabbing pain sensations, whilst unmyelinated C fibres transmit at a slower rate and
convey a dull or aching pain. Moderate to severe acute nociceptive pain is a prominent feature of pain
from central nervous system trauma, strains/sprains, burns, myocardial infarction and acute pancreatitis,
post-operative pain (pain following any type of surgical procedure), posttraumatic pain, renal colic,
15 cancer pain and back pain. Cancer pain may be chronic pain such as tumour related pain (e.g. bone
pain, headache, facial pain or visceral pain) or pain associated with cancer therapy (e.g.
postchemotherapy syndrome, chronic postsurgical pain syndrome or post radiation syndrome). Cancer
pain may also occur in response to chemotherapy, immunotherapy, hormonal therapy or radiotherapy.
Back pain may be due to herniated or ruptured intervertebral discs or abnormalities of the lumbar facet
20 joints, sacroiliac joints, paraspinal muscles or the posterior longitudinal ligament. Back pain may resolve
naturally but in some patients, where it lasts over 12 weeks, it becomes a chronic condition which can be
particularly debilitating.

Neuropathic pain is currently defined as pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the
nervous system. Nerve damage can be caused by trauma and disease and thus the term 'neuropathic
25 pain' encompasses many disorders with diverse aetiologies. These include, but are not limited to,
peripheral neuropathy, diabetic neuropathy, post herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, back pain,
cancer neuropathy, HIV neuropathy, phantom limb pain, carpal tunnel syndrome, central post-stroke pain
and pain associated with chronic alcoholism, hypothyroidism, uremia, multiple sclerosis, spinal cord
injury, Parkinson's disease, epilepsy and vitamin deficiency. Neuropathic pain is pathological as it has no
30 protective role. It is often present well after the original cause has dissipated, commonly lasting for years,
significantly decreasing a patient's quality of life (Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964).
The symptoms of neuropathic pain are difficult to treat, as they are often heterogeneous even between
patients with the same disease (Woolf & DeCoster, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf and
Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). They include spontaneous pain, which can be continuous, and
35 paroxysmal or abnormal evoked pain, such as hyperalgesia (increased sensitivity to a noxious stimulus)
and allodynia (sensitivity to a normally innocuous stimulus).

The inflammatory process is a complex series of biochemical and cellular events, activated in response
to tissue injury or the presence of foreign substances, which results in swelling and pain (Levine and
40 Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). Arthritic pain is the most common inflammatory pain.
Rheumatoid disease is one of the commonest chronic inflammatory conditions in developed countries
and rheumatoid arthritis is a common cause of disability. The exact aetiology of rheumatoid arthritis is
unknown, but current hypotheses suggest that both genetic and microbiological factors may be important
(Grennan & Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). It has been estimated that almost 16 million
45 Americans have symptomatic osteoarthritis (OA) or degenerative joint disease, most of whom are over

- 5 60 years of age, and this is expected to increase to 40 million as the age of the population increases, making this a public health problem of enormous magnitude (Houge & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of Pain, 387-395). Most patients with osteoarthritis seek medical attention because of the associated pain. Arthritis has a significant impact on psychosocial and physical function and is known to be the leading cause of disability in later life.
- 10 Ankylosing spondylitis is also a rheumatic disease that causes arthritis of the spine and sacroiliac joints. It varies from intermittent episodes of back pain that occur throughout life to a severe chronic disease that attacks the spine, peripheral joints and other body organs.

- Another type of inflammatory pain is visceral pain which includes pain associated with inflammatory
- 15 bowel disease (IBD). Visceral pain is pain associated with the viscera, which encompass the organs of the abdominal cavity. These organs include the sex organs, spleen and part of the digestive system. Pain associated with the viscera can be divided into digestive visceral pain and non-digestive visceral pain. Commonly encountered gastrointestinal (GI) disorders that cause pain include functional bowel disorder (FBD) and inflammatory bowel disease (IBD). These GI disorders include a wide range of
- 20 disease states that are currently only moderately controlled, including, in respect of FBD, gastro-esophageal reflux, dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS) and functional abdominal pain syndrome (FAPS), and, in respect of IBD, Crohn's disease, ileitis and ulcerative colitis, all of which regularly produce visceral pain. Other types of visceral pain include the pain associated with dysmenorrhea, cystitis and pancreatitis and pelvic pain.

- 25 It should be noted that some types of pain have multiple aetiologies and thus can be classified in more than one area, e.g. back pain and cancer pain have both nociceptive and neuropathic components.

Other types of pain include:

- 30
- pain resulting from musculo-skeletal disorders, including myalgia, fibromyalgia, spondylitis, sero-negative (non-rheumatoid) arthropathies, non-articular rheumatism, dystrophinopathy, glycogenolysis, polymyositis and pyomyositis;
 - heart and vascular pain, including pain caused by angina, myocardial infarction, mitral stenosis,
 - 35 pericarditis, Raynaud's phenomenon, scleredema and skeletal muscle ischemia;
 - head pain, such as migraine (including migraine with aura and migraine without aura), cluster headache, tension-type headache mixed headache and headache associated with vascular disorders; and
 - orofacial pain, including dental pain, otic pain, burning mouth syndrome and temporomandibular
 - 40 myofascial pain.

The pyrazine derivatives of formula (I) are also expected to be useful in the treatment of multiple sclerosis.

18

5 The invention also relates to therapeutic use of the pyrazine derivatives of formula (I) as agents for treating or relieving the symptoms of neurodegenerative disorders. Such neurodegenerative disorders include, for example, Alzheimer's disease, Huntington's disease, Parkinson's disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. The present invention also covers treating neurodegenerative disorders termed acute brain injury. These include but are not limited to: stroke, head trauma, and asphyxia. Stroke refers to a cerebral vascular disease and may also be referred to as a cerebral vascular accident (CVA) and includes acute thromboembolic stroke. Stroke includes both focal and global ischemia. Also, included are transient cerebral ischemic attacks and other cerebral vascular problems accompanied by cerebral ischemia. These vascular disorders may occur in a patient undergoing carotid endarterectomy specifically or other cerebrovascular or vascular surgical procedures in general, or diagnostic vascular procedures including cerebral angiography and the like. Other incidents are head trauma, spinal cord trauma, or injury from general anoxia, hypoxia, hypoglycemia, hypotension as well as similar injuries seen during procedures from embole, hyperfusion, and hypoxia. The instant invention would be useful in a range of incidents, for example, during cardiac bypass surgery, in incidents of intracranial hemorrhage, in perinatal asphyxia, in cardiac arrest, and status epilepticus.

20 A skilled physician will be able to determine the appropriate situation in which subjects are susceptible to or at risk of, for example, stroke as well as suffering from stroke for administration by methods of the present invention.

25 Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

35 Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminum, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

40 Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

19

- 5 For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (I) may be prepared by one or more of three methods:

- 10 (i) by reacting the compound of formula (I) with the desired acid or base;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (I); or
- (iii) by converting one salt of the compound of formula (I) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

- 20 The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid
- 25 properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

- 30 The compounds of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

- 35 A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the

5 water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates
10 and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one other component are present in stoichiometric or non-
15 stoichiometric amounts. Complexes of this type include clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by recrystallisation from solvents, or by physically grinding the components together - see Chem Commun, 17, 1889-1896, by O.
20 Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a general review of multi-component complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975).

The compounds of the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true
25 crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COOK}^+$, or $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) or non-ionic (such as $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) polar
30 head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Hereinafter all references to compounds of formula (I) include references to salts, solvates, multi-
35 component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

The compounds of the invention include compounds of formula (I) as hereinbefore defined, including all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of formula (I).

21

5 As indicated, so-called 'prodrugs' of the compounds of formula (I) are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of formula (I) which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in Pro-
10 drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

15 Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality ($-NH_2$ or $-NHR$ where $R \neq H$), an amide thereof, for
20 example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of formula (I) is/are replaced by (C_1-C_{10}) alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

25 Moreover, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (I).

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula (I), that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in
30 accordance with the invention include

- (i) where the compound of formula (I) contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof ($-CH_3 \rightarrow -CH_2OH$);
- 35 (ii) where the compound of formula (I) contains an alkoxy group, an hydroxy derivative thereof ($-OR \rightarrow -OH$);
- (iii) where the compound of formula (I) contains a secondary amino group, a primary derivative thereof ($-NHR^1 \rightarrow -NH_2$);

- 5 (iv) where the compound of formula (I) contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph -> -PhOH); and

10 Compounds of formula (I) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where structural isomers are interconvertible via a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism. Included within the scope of the present invention are all stereoisomers and tautomeric forms of the compounds of formula (I), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein
15 the counterion is optically active, for example, *d*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *d*/*L*-tartrate or *d*/*L*-arginine.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).
20

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) contains an acidic or basic moiety, a base or acid such as 1-phenylethylamine or tartaric acid. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.
25

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.
30

35 When any racemate crystallises, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second type is the racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

23

- 5 While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical properties, they may have different physical properties compared to the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).
- 10 The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula I wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.
- 15 Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{38}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .
- 20 Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^3H , and carbon-14, i.e. ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.
- 25 Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.
- 30 Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.
- Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.
- 35

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D_2O , d_6 -acetone, d_6 -DMSO.

m

5 Also within the scope of the invention are novel intermediate compounds as defined below, all salts, solvates and complexes thereof and all solvates and complexes of salts thereof as defined hereinbefore for compounds of formula (I). The invention includes all polymorphs of the aforementioned species and crystal habits thereof.

10 The compounds of formula (I) should be assessed for their biopharmaceutical properties, such as solubility and solution stability (across pH), permeability, etc., in order to select the most appropriate dosage form and route of administration for treatment of the proposed indication.

15 Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

20 They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term 'excipient' is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

25 Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

30 The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, and/or buccal, lingual, or sublingual administration by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

35 Formulations suitable for oral administration include solid, semi-solid and liquid systems such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-particulates, liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled); chews; gels; fast dispersing dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

29

5 Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose) and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for
10 example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

15

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium,
20 crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

25 Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.
30

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to
35 1 weight % of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the
40 tablet.

26

- 5 Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight %
10 disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be
15 encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

- 20 Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellaable thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula (I), a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

25 The compound of formula (I) may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solutes. Less soluble compounds may comprise a greater proportion of the composition, typically up to 88 weight % of the solutes. Alternatively, the compound of formula (I) may be in the form of
30 multiparticulate beads.

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

35 Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

22

5 Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

10 Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

15 Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

20 The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrasynovial and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

25 Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

30 The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

35 Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a suspension or as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release

28

5 of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and semi-solids and suspensions comprising drug-loaded poly(*D*-lactic-co-glycolic)acid (PLGA) microspheres.

10 The compounds of the invention may also be administered topically, (intra)dermally, or transdermally to the skin or mucosa. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

15 Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

20 Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

25 The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler, as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, or as nasal drops. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

30 The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

40 Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

29

5

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as L-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

10

15

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1µl to 100µl. A typical formulation may comprise a compound of formula (I), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

20

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

25

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

30

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff". The overall daily dose may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

35

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

30

5 The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, gels, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as cross-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for

example, gelatin, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

15 Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

20 The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

25 Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, i.e. as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

30 For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range 0.1 mg to 1000 mg depending, of course, on the mode of administration. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

35 These dosages are based on an average human subject having a weight of about 60kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

31

5 For the avoidance of doubt, references herein to "treatment" include references to curative, palliative and prophylactic treatment.

10 A $Na_{v1.8}$ channel modulator may be usefully combined with another pharmacologically active compound, or with two or more other pharmacologically active compounds, particularly in the treatment of pain. For example, a $Na_{v1.8}$ channel modulator, particularly a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined above, may be administered simultaneously, sequentially or separately in combination with one or more agents selected from:

- 15 • an opioid analgesic, e.g. morphine, heroin, hydromorphone, oxymorphone, levorphanol, levallorphan, methadone, meperidine, fentanyl, cocaine, codeine, dihydrocodeine, oxycodone, hydrocodone, propoxyphene, nalmefene, nalorphine, naloxone, naltrexone, buprenorphine, butorphanol, nalbuphine or pentazocine;
- a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), e.g. aspirin, diclofenac, diflusal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, 20 meclofenamic acid, mefenamic acid, meloxicam, nabumetone, naproxen, nimesulide, nitroflurbiprofen, olsalazine, oxaprozin, phenylbutazone, piroxicam, sulfasalazine, sulindac, tolmetin or zomepirac;
- a barbiturate sedative, e.g. amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mephobarbital, metharbital, methohexital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital, talbutal, theamylal or 25 thiopental;
- a benzodiazepine having a sedative action, e.g. chlordiazepoxide, clorazepate, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam or triazolam;
- an H_1 antagonist having a sedative action, e.g. diphenhydramine, pyrilamine, promethazine, chlorpheniramine or chlorcyclizine;
- a sedative such as glutethimide, meprobamate, methaqualone or dichloralphenazone;
- a skeletal muscle relaxant, e.g. baclofen, carisoprodol, chlorzoxazone, cyclobenzaprine, methocarbamol or orphenadrine;
- an NMDA receptor antagonist, e.g. dextromethorphan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan) or its 35 metabolite dextrorphan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan), ketamine, memantine, pyrroloquinoline quinine, cis-4-(phosphonomethyl)-2-piperidinecarboxylic acid, bupivacaine, EN-3231 (MorphiDex®, a combination formulation of morphine and dextromethorphan), topiramate, neramexene or perzinfotel including an NR2B antagonist, e.g. ifenprodil, traxoprodil or (-)-(R)-8-{2-[4-(3-fluorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]-1-hydroxyethyl}-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone;
- an alpha-adrenergic, e.g. doxazosin, tamsulosin, clonidine, guanfacine, dexmetatomidine, 40 modafinil, or 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl) quinazoline;
- a tricyclic antidepressant, e.g. desipramine, imipramine, amitriptyline or nortriptyline;
- an anticonvulsant, e.g. carbamazepine, lamotrigine, topiramate or valproate;

32

- 5 • a tachykinin (NK) antagonist, particularly an NK-3, NK-2 or NK-1 antagonist, e.g. (α R,9R)-7-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-8,9,10,11-tetrahydro-8-methyl-5-(4-methylphenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naphthyridine-6,13-dione (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]-methyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant or 3-[[2-methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl]-methylamino]-2-phenylpiperidine (2S,3S);
- 10 • a muscarinic antagonist, e.g. oxybutynin, tolterodine, propiverine, trospium chloride, darifenacin, solifenacin, temiverine and ipratropium;
- a COX-2 selective inhibitor, e.g. celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, or lumiracoxib;
- 15 • a coal-tar analgesic, in particular paracetamol;
- a neuroleptic such as droperidol, chlorpromazine, haloperidol, perphenazine, thioridazine, mesoridazine, trifluoperazine, fluphenazine, clozapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, quetiapine, sertindole, aripiprazole, sonopiprazole, bionanserin, iloperidone, perospirone, raclopride, zotepine, bifeprunox, asenapine, lurasidone, amisulpride, balaperidone, palindore,
- 20 • eplivenserin, osanetant, rimonabant, medinetant, Miraxion® or sarizotan;
- a vanilloid receptor agonist (e.g. resiniferatoxin) or antagonist (e.g. capsaizepine);
- a beta-adrenergic such as propranolol;
- a local anaesthetic such as mexiletine;
- a corticosteroid such as dexamethasone;
- 25 • a 5-HT receptor agonist or antagonist, particularly a 5-HT_{1B/1D} agonist such as eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan or rizatriptan;
- a 5-HT_{2A} receptor antagonist such as R(+)-alpha-(2,3-dimethoxy-phenyl)-1-[2-(4-fluorophenylethyl)]-4-piperidinemethanol (MDL-100907);
- a cholinergic (nicotinic) analgesic, such as ispronicline (TC-1734), (E)-N-methyl-4-(3-pyridinyl)-3-buten-1-amine (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidylmethoxy)-2-chloropyridine (ABT-594) or nicotine;
- 30 • Tramadol®;
- a PDEV inhibitor, such as 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinyl-sulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxypheyl)-pyrazino[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indole-1,4-
- 35 • dione (IC-351 or tadalafil), 2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-1-sulphonyl]-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil), 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-
- 40 • pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pymolidin-1-yl]-N-(pymolidin-2-ylmethyl)pymidine-5-carboxamide, 3-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-[2-(1-methylpymolidin-2-yl)ethyl]-4-propoxybenzenesulfonamide;

- 5 • an alpha-2-delta ligand such as gabapentin, pregabalin, 3-methylgabapentin, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline, (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)-proline, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-
- 10 [1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyl-heptanoic acid and (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyl-octanoic acid;
- 15 • a cannabinoid;
- metabotropic glutamate subtype 1 receptor (mGluR1) antagonist;
- a serotonin reuptake inhibitor such as sertraline, sertraline metabolite demethylsertraline, fluoxetine, norfluoxetine (fluoxetine desmethyl metabolite), fluvoxamine, paroxetine, citalopram, citalopram metabolite desmethylcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramine, femoxetine, ifoxetine,
- 20 cyanodothiopin, lifoxetine, dapoxetine, nefazodone, cericlamine and trazodone;
- a noradrenaline (norepinephrine) reuptake inhibitor, such as maprotiline, lofepramine, mirtazepine, oxaprotiline, fezolamine, tomoxetine, mianserin, bupropion, bupropion metabolite hydroxybupropion, nomifensine and viloxazine (Vivalan®), especially a selective noradrenaline reuptake inhibitor such as reboxetine, in particular (S,S)-reboxetine;
- 25 • a dual serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, such as venlafaxine, venlafaxine metabolite O-desmethylvenlafaxine, clomipramine, clomipramine metabolite desmethylclomipramine, duloxetine, miansacpran and imipramine;
- an inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibitor such as S-[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]-L-homocysteine, S-[2-[(1-iminoethyl)-amino]ethyl]-4,4-dioxo-L-cysteine, S-[2-[(1-
- 30 iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteine, (2S,5Z)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-5-chloro-3-pyridinecarbonitrile; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-4-chlorobenzonitrile, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]thio]-5-thiazolebutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarbonitrile, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-5-chlorobenzonitrile, N-[4-[2-(3-chlorobenzylamino)ethyl]phenyl]thiophene-2-carboxamidine, or guanidinoethyldisulfide;
- 35 • an acetylcholinesterase inhibitor such as donepezil;
- a prostaglandin E₂ subtype 4 (EP4) antagonist such as N-[[[2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl]amino]-carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide or 4-[[[(1S)-1-[[[5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid;
- 40 • a leukotriene B₄ antagonist; such as 1-(3-biphenyl-4-ylmethyl-4-hydroxy-chroman-7-yl)-cyclopentanecarboxylic acid (CP-105696), 5-[2-(2-Carboxyethyl)-3-[6-(4-methoxyphenyl)-5E-hexenyl]oxyphenoxy]-valeric acid (ONO-4057) or DPC-11870,

34

- a 5-lipoxygenase inhibitor, such as zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-yl])phenoxy-methyl]-1-methyl-2-quinolone (ZD-2138), or 2,3,5-trimethyl-6-(3-pyridylmethyl)-1,4-benzoquinone (CV-6504);
- a sodium channel blocker, such as lidocaine;
- a 5-HT₃ antagonist, such as ondansetron;

and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

Such combinations offer significant advantages, including synergistic activity, in therapy.

Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

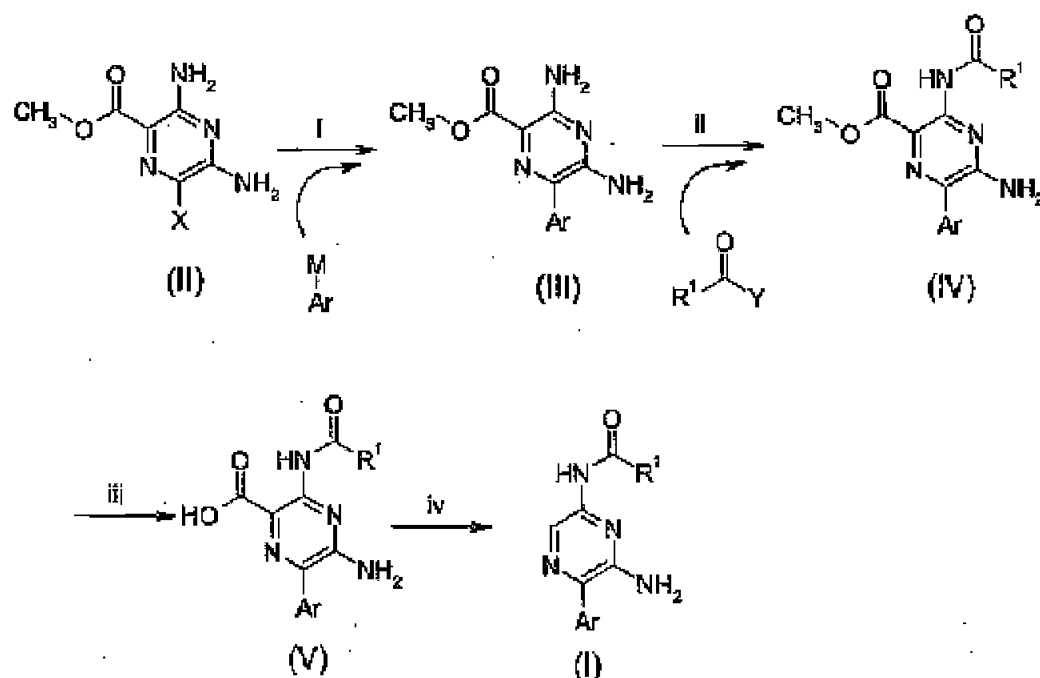
Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

All of the pyrazine derivatives of the formula (I) can be prepared by the procedures described in the general methods presented below or by routine modifications thereof. The present invention also encompasses any one or more of these processes for preparing the pyrazine derivatives of formula (I), in addition to any novel intermediates used therein.

In the following general methods, Ar and R¹ are as previously defined for a pyrazine derivative of the formula (I) unless otherwise stated. Where ratios of solvents are given, the ratios are by volume.

According to a first process, compounds of formula (I) may be prepared from compounds of formula (V), as illustrated by Scheme 1.



Scheme 1

M is an optionally substituted metal or boron group suitable for cross-coupling reactions such as a trialkylstannane, dihydroxyborane, dialkoxyborane or halozinc.

X is a suitable group for cross-coupling reactions, typically Cl, Br or I

Y is a suitable leaving group, typically Cl

Compounds of formula (II) are either commercially available, in the case of the chloro derivative, or are known in the literature (J. Med. Chem. 1967, 10(1), 66-75).

Compounds of formula (III) can be prepared from compounds of formula (II) by process step (i), a cross-coupling reaction, with ArM , in the presence of a suitable catalyst system, (e.g. palladium or nickel), and base. Typically 'Suzuki' conditions are used, comprising 1.2-3 equivalents of boronic acid, base and 0.01-0.25 equivalents of a palladium catalyst with phosphine based ligands in an organic solvent at a temperature of from 50°C to 100°C. Preferred conditions comprise 2 equivalents of boronic acid, 1 equivalent of Cs_2CO_3 and 0.1 equivalents $\text{Pd(PPh}_3)_4$ in 2:1 1,4-dioxane/water at 80 °C.

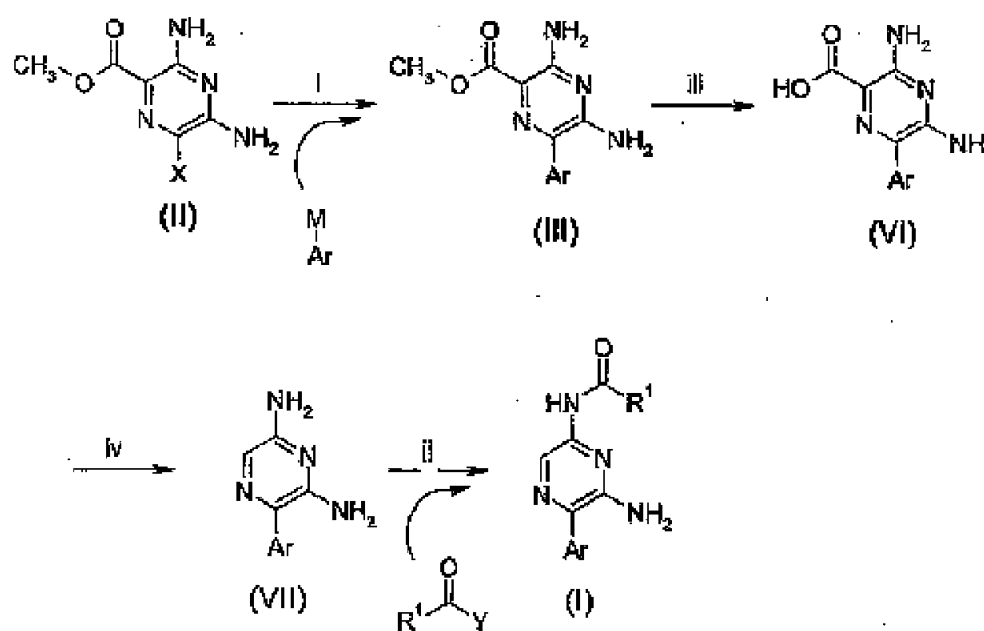
Compounds of formula (IV) can be prepared from compounds of formula (III) according to process step (ii), an amide coupling using an acid chloride or a carboxylic acid activated by a suitable agent, optionally in the presence of a catalyst, in a suitable solvent. Typical conditions comprise acid chloride and an amine of formula (III), with an excess of a suitable organic base, such as Et_3N , lutidine or pyridine, in a suitable solvent, at a temperature of from room temperature to 80°C. Preferred conditions comprise 1.5 equivalents acid chloride in pyridine at 60°C, or with 1.5 equivalents lutidine in acetonitrile at room temperature.

30

Compounds of formula (V) can be prepared from compounds of formula (IV) according to process step (iii), an ester hydrolysis reaction under basic, or acidic conditions. Typical conditions are base mediated, using an alkali metal base such as LiOH, NaOH, KOH or K_2CO_3 in the presence of water and a suitable solvent at a temperature of from room temperature to 100°C . Preferred conditions comprise 3 equivalents of $LiOH \cdot H_2O$ in 3:1 CH_3OH/H_2O at 75°C .

Compounds of formula (I) can be prepared from compounds of formula (V) by decarboxylation under basic or acidic conditions requiring a temperature of from 50°C to 150°C (process step (iv)). Typical conditions comprise an excess of aqueous acid in a suitable organic solvent at a temperature of from 50°C to 100°C . Preferably the decarboxylation step is carried at reflux in 2:1 1N aqueous HCl / 1,4-dioxane.

According to a second process, compounds of formula (I) may be prepared from compounds of formula (VII), as illustrated by Scheme 2.



Scheme 2

wherein M, X and Y are as defined for Scheme 1.

Compounds of formula (III) can be prepared from compounds of formula (II) according to process step (i) as described above for Scheme 1.

Compounds of formula (VI) can be prepared from compounds of formula (III) by ester hydrolysis according to process step (iii) as described above for Scheme 1.

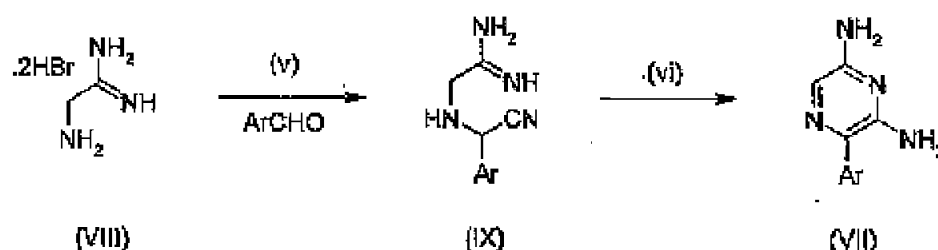
Compounds of formula (VII) can be prepared from compounds of formula (VI) by decarboxylation according to process step (iv) as described above for Scheme 1.

5

Compounds of formula (I) can be prepared from compounds of formula (VIII) by an amide coupling reaction according to process step (ii) as described above for Scheme 1.

Compounds of formula (VII) may also be prepared according to a third process as described in WO-A-98/3817 (Scheme 3).

10



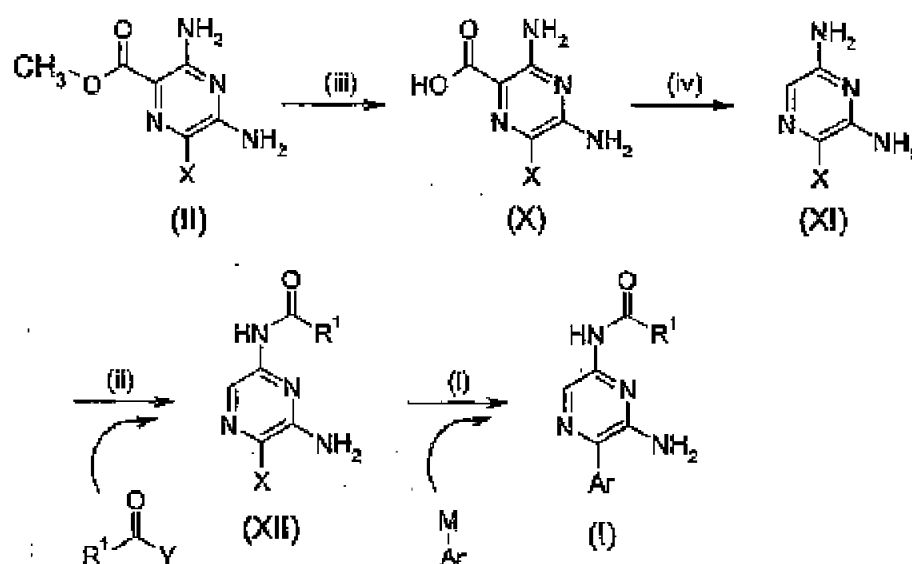
Scheme 3

Compounds of formula (IX) may be prepared, according to process step (v), by reacting compounds of formula (VII) or a salt thereof, for example aminoacetamidine, with compounds of formula ArCHO in the presence of a cyanide source, for example potassium cyanide.

Compounds of formula (VII) may be prepared by cyclisation and oxidation of a compound of formula (IX) in the presence of lithium hydroxide in a suitable alcoholic solvent such as methanol, with the reaction open to the air for oxidation.

20

According to a fourth process, compounds of formula (I) may be prepared from compounds of formula (XII), as illustrated by Scheme 4.



25

Scheme 4

M, X and Y are as defined for Scheme 1.

56

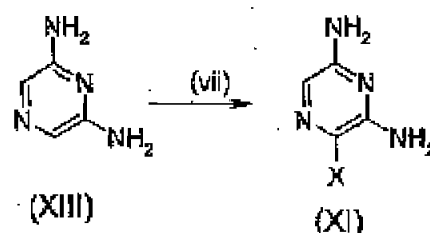
Compounds of formula (X) can be prepared from compounds of formula (II) by ester hydrolysis according to process step (iii) as described above for Scheme 1.

Compounds of formula (XI) can be prepared from compounds of formula (X) by decarboxylation according to process step (iv) as described above for Scheme 1.

Compounds of formula (XII) can be prepared from compounds of formula (XI) by an amide coupling reaction according to process step (ii) as described above for Scheme 1.

Compounds of formula (I) can be prepared from compounds of formula (XII) by a cross-coupling reaction according to process step (i) as described above for Scheme 1.

Compounds of formula (XI) may alternatively be prepared from compounds of formula (XIII), as illustrated by Scheme 5.



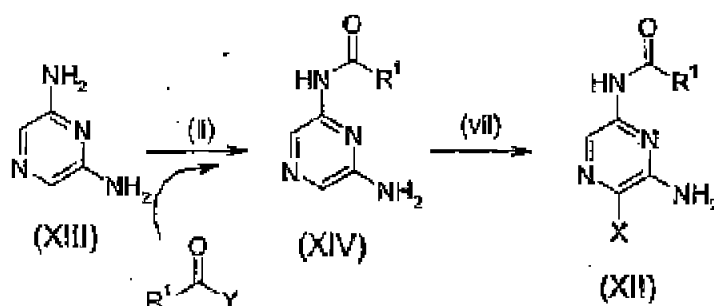
Scheme 5

wherein X is a halogen atom.

2,6-Diaminopyrazine may be prepared as described in J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) 1973, 6, 608.

Compounds of formula (XI) may be prepared by an electrophilic halogenation reaction according to reaction step (vii). Typical conditions comprise reaction of 2,6-diaminopyrazine with a halogen, optionally in the presence of a catalyst, e.g. iodine and silver acetate or bromine in a suitable solvent. Preferred conditions comprise bromine in acetic acid at room temperature.

Alternatively, compounds of formula (XII) may be prepared from compounds of formula (XIV), as illustrated by Scheme 6.



5

Scheme 6

wherein Y is as defined for Scheme 1; and
X is a halogen atom.

10 Compounds of formula (XIV) may be prepared from compounds of formula (XII) by an amide coupling reaction according to process step (ii) as described for Scheme 1.

Compounds of formula (XII) may be prepared from compounds of formula (XIV) by an electrophilic halogenation reaction according to process step (vii) as described for Scheme 5.

15 Referring to the general methods above, it will be readily understood to the skilled person that where protecting groups are present, these will be generally interchangeable with other protecting groups of a similar nature, e.g. where an amine is described as being protected with a *tert*-butoxycarbonyl group, this may be readily interchanged with any suitable amine protecting group. Suitable protecting groups are described in 'Protective Groups In Organic Synthesis' by T. Greene and P. Wuts (3rd edition, 1999, John Wiley and Sons).

20 The present invention also relates to novel intermediate compounds as defined above, all salts, solvates and complexes thereof and all solvates and complexes of salts thereof as defined hereinbefore for pyrazine derivatives of formula (I). The invention includes all polymorphs of the aforementioned species and crystal habits thereof.

30 When preparing pyrazine derivatives of formula (I) in accordance with the invention, it is open to a person skilled in the art to routinely select the form of the intermediate compounds which provides the best combination of features for this purpose. Such features include the melting point, solubility, processability and yield of the intermediate form and the resulting ease with which the product may be purified on isolation.

35 The invention is illustrated by the following representative Examples.

~ ¹H Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: e.g. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. The mass spectra (MS) were recorded using either electrospray ionisation (ESI) or atmospheric pressure chemical ionisation (APCI). The following abbreviations have been used for common solvents: CDCl₃, deuteriochloroform; D₂O, deuterium oxide; D₂S, deuterodimethylsulphoxide; CD₃OD, deuteromethanol; THF, tetrahydrofuran. LCMS indicates liquid chromatography mass spectrometry (R_t = retention time). Where ratios of solvents are given, the ratios are by volume.

40

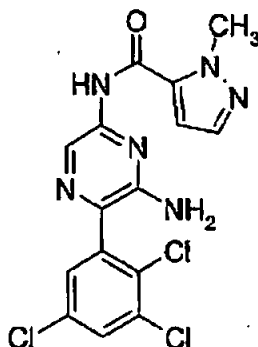
- 5 Certain compounds of the Examples and Preparations were purified using Automated Preparative High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Reversed-phase HPLC conditions were on FractionLynx systems. Samples were submitted dissolved in 1mL of DMSO. Depending on the nature of the compounds and the results of a pre-analysis, the purification was performed under either acidic conditions or basic conditions at ambient temperature. Acidic runs were carried out on a Sunfire Prep
- 10 C18 OBD column (19 x 50mm, 5µm), basic runs were carried out on a Xterra Prep MS C18 (19 x 50mm, 5µm), both from Waters. A flow rate of 18mL/min was used with mobile phase A: water + 0.1% modifier (v/v) and B: acetonitrile + 0.1% modifier (v/v). For acidic runs the modifier was formic acid, for basic run the modifier was diethylamine. A Waters 2525 binary LC pump supplied a mobile phase with a composition of 5%B for 1 min then ran from 5% to 98%B over 6 min followed by a 2 min hold at 98%B.
- 15 Detection was achieved using a Waters 2487 dual wavelength absorbance detector set at 225nm followed in series by a Polymer Labs PL-ELS 2100 detector and a Waters ZQ 2000 4 way MUX mass spectrometer in parallel. The PL 2100 ELSD was set at 30°C with 1.6L/min supply of Nitrogen. The Waters ZQ MS was tuned with the following parameters:
- ES+ Cone voltage: 30 v Capillary: 3.20 kv
- 20 ES- Cone voltage: 30 v Capillary: -3.00 kv
- Desolvation gas: 600 L/hr
- Source Temp: 120°C.
- Scan range 150-900 Da
- The fraction collection was triggered by both MS and ELSD.
- 25 Quality control analysis was performed using a LCMS method orthogonal to the preparative method. Acidic runs were carried out on a Sunfire C18 (4.6 x 50mm, 5µm), basic runs were carried out on a Xterra C18 (4.6 x 50mm, 5µm), both from Waters. A flow rate of 1.5mL/min was used with mobile phase A: water + 0.1% modifier (v/v) and B: acetonitrile + 0.1% modifier (v/v). For acidic runs the modifier was formic acid, for basic run the modifier was diethylamine. A Waters 1525 binary LC pump ran a gradient elution from 5% to 95%B over 3 min followed by a 1 min hold at 95%B. Detection was achieved using a
- 30 Waters MUX UV 2488 detector set at 225nm followed in series by a Polymer Labs PL-ELS 2100 detector and a Waters ZQ 2000 4 way MUX mass spectrometer in parallel. The PL 2100 ELSD was set at 30°C with 1.6L/min supply of Nitrogen. The Waters ZQ MS was tuned with the following parameters:
- ES+ Cone voltage: 25 v Capillary: 3.30 kv
- 35 ES- Cone voltage: 30 v Capillary: -2.50 kv
- Desolvation gas: 800 L/hr
- Source Temp: 150°C.
- Scan range 150-900 Da
- 40

Example 1

N-[6-Amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

(also known as 2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid [6-amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-amide)

31



METHOD A

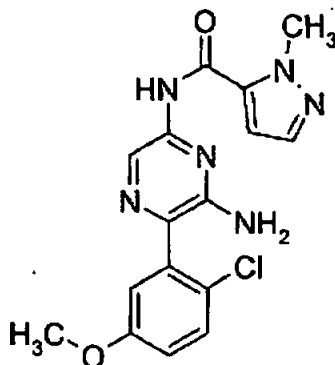
N-(6-Amino-5-chloropyrazin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 2, 0.05 g, 0.198 mmol) was combined with 2,3,5-trichlorobenzeneboronic acid (0.062 g, 0.28 mmol), cesium carbonate (0.045 g, 0.14 mmol) and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (0.016 g, 0.014 mmol) and suspended in a mixture of 1,4-dioxane (5 ml) and water (1 ml). The reaction was heated at 75 °C for 5 hours and further aliquots of cesium carbonate (0.04 g) and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (0.01 g) were added. After a further 1 hour at 75 °C the reaction was allowed to cool to room temperature and then concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between water and ethyl acetate and the organic layer dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluting with ethyl acetate:heptane 1:1, to afford the product as an off-white solid (30 mg).

¹HNMR(*d*₆-DMSO): 4.09(s, 3H), 6.13(br s, 2H), 7.25(d, 1H), 7.50-7.51(m, 2H), 7.90(d, 1H), 8.55(s, 1H), 10.80(br s, 1H).

MS *m/z* 397[MH]⁺

Example 2

N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



METHOD B

Oxalyl chloride (11.3 g, 89.5 mmol) was added to a slurry of 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (7.5 g, 59.5 mmol) in dichloromethane (100 ml). One drop dimethylformamide was added and the reaction left to stir at room temperature for 7 hours. Another 7 ml oxalyl chloride was added followed by 1 drop dimethylformamide, and the reaction left to stir at room temperature overnight. The reaction was

ML

- 5 concentrated *in vacuo* and azeotroped with dichloromethane. The residue was dissolved in CH₃CN (20 ml) and added to a solution of the 3-(2-chloro-5-methoxy-phenyl)-pyrazine-2,6-diamine (Preparation 6, 9.0 g, 35.9 mmol) and lutidine (5.2 ml, 46.7 mmol) in CH₃CN (100 ml). The reaction was stirred at room temperature for 4 hours before concentration *in vacuo*. The residue was taken up in 200 ml ethyl acetate and washed with 100ml water. The organic layer was collected and washed again with 50 ml water and
- 10 50 ml brine, before drying over MgSO₄ and concentrating *in vacuo* to afford a sticky gum. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluting with ethyl acetate:heptane 2:1, to afford the product as a white solid.

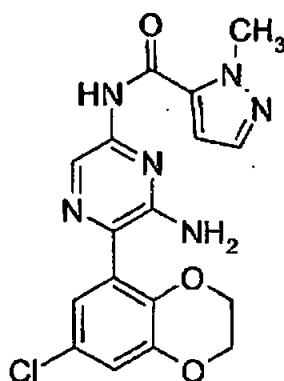
¹HNMR(*d*₆-DMSO): 3.8 (3H, s), 4.1 (3H, s), 5.85 (2H, br s), 6.95 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.5 (1H, m), 8.55 (1H, s).

- 15 LCMS Rt=3.35min

MS m/z 359 [MH]⁺

Example 3

N-[6-Amino-5-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



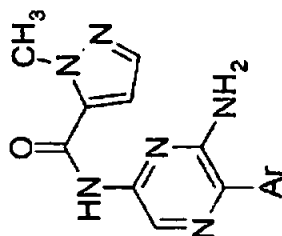
METHOD C

- Oxalyl chloride (36 μ l, 0.41 mmol) was added to a slurry of 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (40mg, 0.32 mmol) in dichloromethane (2 ml). One drop dimethylformamide was added and the reaction left to stir at room temperature for 3 hours before concentrating *in vacuo* and azeotroping with
- 25 dichloromethane. The resulting acid chloride was dissolved in 1 ml anhydrous pyridine and added to a solution of 3-(7-chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-pyrazine-2,6-diamine (Preparation 13, 50 mg, 0.18 mmol) in 2 ml anhydrous pyridine. The reaction was heated to 60°C overnight before concentrating *in vacuo* and partitioning between 5 ml dichloromethane and 5 ml water. The layers were separated using a phase separation cartridge and the organic layer collected and concentrated *in vacuo*. The
- 30 residue was dissolved in 1 ml dimethylsulfoxide and purified using preparative HPLC.

LCMS Rt=3.14min

MS m/z 388 [MH]⁺

The following examples of the general formula:



were prepared by methods analogous to Methods A and B, as described for Examples 1 and 2 above. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No.	Ar	Name	Data	Preparation Information
4	2-chloro-5-fluorophenyl	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	LCMS Rt=2.92 min MS m/z 347 [MH] ⁺	Method A, using N-(6-amino-5-chloropyrazin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 2) and 2-chloro-5-fluorophenylboronic acid.
5	2,3-dichlorophenyl	N-[6-amino-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	MS m/z 363 [MH] ⁺ ¹ HNMR(CDCl ₃): 4.25(s, 3H), 4.45(br, s, 2H), 6.72(s, 1H), 7.35(m, 2H), 7.53(s, 1H), 7.57(m, 1H), 8.04(br s, 1H), 9.02 (s, 1H).	Method A, using N-(6-amino-5-chloropyrazin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 2) and 1.5 equivalents of 2,3-dichlorophenylboronic acid, 1 equivalent cesium carbonate and 0.1

43

6	2,5-dichloro-3-methoxyphenyl	N-[6-amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	MS m/z 393 [MH] ⁺ ¹ HNMR(CDCl ₃): 3.93 (s, 3H), 4.22(s, 3H), 4.43(br s, 2H), 6.70(s, 1H), 7.00(s, 1H), 7.04(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.98(br s, 1H), 8.97 (s, 1H).	Method A, using N-(6-amino-5-chloropyrazin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 2), 2-(2,5-dichloro-3-methoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (Preparation 20), 1 equivalent cesium carbonate and 0.1 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine).
7	2,5-dichlorophenyl	N-[6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (also known as 2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid [6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)-pyrazin-2-yl]-amide)	MS m/z 363 [MH] ⁺ ¹ HNMR(d ₆ -DMSO): 4.10(s, 3H), 6.00(br s, 2H), 7.15(s, 1H), 7.50-7.60(m, 4H), 8.60(s, 1H), 10.60(br s, 1H).	Method A, using N-(6-amino-5-chloropyrazin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 2) and 2,5-dichlorophenylboronic acid.
8	2-chloro-3-methoxyphenyl	N-[6-amino-5-(2-chloro-3-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	MS m/z 359 [MH] ⁺ ¹ HNMR (CDCl ₃): 3.97(s, 3H), 4.26(s, 3H), 4.47(br s, 2H), 6.71(s, 1H), 7.03(d, 2H), 7.37(L, 1H), 7.53(s, 1H), 7.99(br s, 1H), 9.01(s, 1H)	Method B, using 3-(2-chloro-3-methoxyphenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 15), 1.15 equivalents lutidine and 1.1 equivalents acid chloride prepared from 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.

9	2,3-dichloro-6-methoxyphenyl	N-[6-amino-5-(2,3-dichloro-6-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	MS m/z 394 [MH] ⁺ ¹ H-NMR (CDCl ₃): 3.76(s, 3H), 4.25(s, 3H), 4.35(br s, 2H), 6.71(s, 1H), 6.90(d, 1H), 7.52(d, 1H), 8.01(br s, 1H), 9.05(s, 1H).	Method B, using 3-(2,3-dichloro-6-methoxyphenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 14), 1.2 equivalents lutidine and 1.1 equivalents acid chloride prepared from 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.
10	2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl	N-(8-amino-5-[2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	LCMS Rt= 2.87min MS m/z 397 [MH] ⁺	Method A, using N-(8-amino-5-chloropyrazin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 2) and 2-chloro-5-(trifluoromethyl)benzeneboronic acid. Heated at 80°C for 3 hours.
11	2-chloro-5-cyanophenyl	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-cyanophenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	LCMS Rt=2.31min MS ES+ 364 ES- 352	Method A, using N-(8-amino-5-chloropyrazin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 2) and 2-chloro-5-cyanophenylboronic acid. Heated at 80°C for 3 hours.

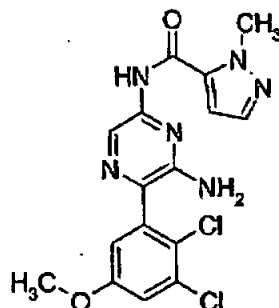
MS

vfb

5

Example 12

N-[6-Amino-5-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

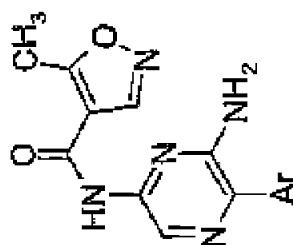


N-[6-Amino-5-chloropyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 2, 0.1 g, 0.396 mmol) was combined with 2, (2,3-dichloro-5-methoxy-phenyl-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (Preparation 18), (0.156 g, 0.515 mmol), cesium carbonate (0.129 g, 0.396 mmol) and palladium tetrakis(triphenyl)phosphine (0.046 g, 0.04 mmol) and suspended in a mixture of 1,4-dioxane (1 ml) and water (0.5 ml). The reaction was heated at 80°C for 5 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature and then concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between aqueous sodium carbonate solution (20 ml) and ethyl acetate (20 ml) and the organic layer dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluting with ethyl acetate:heptane 2:3 to 1:1, to afford the product as an off-white solid (72 mg).

MS m/z 393 [MH]⁺

¹HNMR(CDCl₃): 3.80 (s, 3H), 4.23(s, 3H), 4.43(br, s, 2H), 6.70(s, 1H), 6.90(d, 1H), 7.10(s, 1H), 7.50(d, 1H), 8.05(br s, 1H), 9.05 (s, 1H).

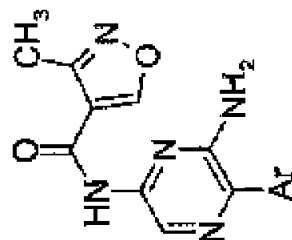
The following examples of the general formula:



were prepared by methods analogous to Methods A and B, as described above for Examples 1 and 2. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No.	Ar	Name	Date	Preparation Information
13	2,5-dichloro-3-methoxyphenyl	N-[6-amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-5-methylisoxazole-4-carboxamide	LCMS RI=1.62min MS m/z 393 [MH] ⁺	Method B, using 3-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 9), 1.5 equivalents lutidine and 1.5 equivalent of acid chloride, prepared from 5-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid. Stirred for 18 hours.
14	2,3,5-trichlorophenyl	N-[6-amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-5-methylisoxazole-4-carboxamide (also known as 5-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid [6-amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-amide)	MS m/z 398 [MH] ⁺ ¹ HNMR(<i>d</i> ₆ -DMSO): 2.68(s, 3H), 6.11(br s, 2H), 7.50(d, 1H), 7.89(d, 1H), 8.58(s, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.60(br s, 1H).	Method A, using N-(5-amino-6-chloropyrazin-2-yl)-5-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 4) and 2,3,5-trichlorophenylboronic acid.

15	2-chloro-5-methoxyphenyl	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-5-methylisoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt=2.30min MS m/z 360 [MH] ⁺	Method B, using 5-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and 3-(2-chloro-5-methoxy-phenyl)-pyrazine-2,6-diamine (Preparation 6).
----	--------------------------	--	---	--



The following examples of the general formula:

were prepared by methods analogous to Methods A and C, as described above for Examples 1 and 3. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

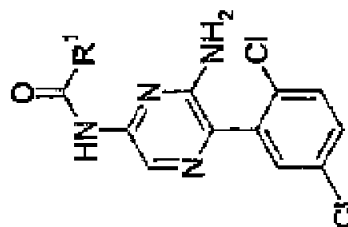
Example No.	Ar	Name	Data	Preparation information
16	2-chlorophenyl	N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	MS m/z 330 [MH] ⁺ ¹ HNMR (CDCl ₃): 2.6 (s, 3H), 4.5 (br s, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 7.9 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.0 (s, 1H).	Method A, using N-(6-amino-5-chloropyrazin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 3), 1.1 equivalents 2-chlorophenylboronic acid, 1.2 equivalents cesium carbonate, and 0.05 equivalents Pd(PPh ₃) ₄ .

28

17	2,3-dichlorophenyl	N-[6-amino-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	MS m/z 364 [M-H] ⁺ ¹ HNMR (CDCl ₃): 2.8 (s, 3H), 4.5 (br s, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.6 (m, 1H), 8.0 (br s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.0 (s, 1H).	Method A, using N-(6-amino-5-chloropyrazin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 3), 1.1 equivalents 2,3-dichlorophenylboronic acid, 1.5 equivalents cesium carbonate, 0.2 equivalents Pd(PPh ₃) ₄ . Heated for 1 hour at 80°C.
18	2,3,5-trichlorophenyl	N-[6-amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide (also known as 3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid [6-amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)-pyrazin-2-yl]-amide)	MS m/z 398 [M-H] ⁺ ¹ HNMR (d ₆ -DMSO): 2.42 (s, 3H), 6.15 (br s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.69 (br s, 1H).	Method A, using N-(6-amino-5-chloropyrazin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 3) and 2,3,5-trichlorophenylboronic acid.
19	1-naphthyl	N-[6-amino-5-(1-naphthyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide (also known as 3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid [6-amino-5-(1-naphthyl)-pyrazin-2-yl]-amide)	MS m/z 346 [M-H] ⁺ ¹ HNMR (d ₆ -DMSO): 2.50 (s, 3H), 5.70 (br s, 2H), 7.40-7.60 (m, 5H), 8.00 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.60 (s, 1H). LCMS Rt=2.86min	Method A, using N-(6-amino-5-chloropyrazin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 3) and 1-naphthalene boronic acid.

20	2,5-dichlorophenyl	N-[6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide (also known as 3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid [6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)-pyrazin-2-yl]-amide)	MS m/z 368 [MH] ⁺ ¹ H-NMR(d ₆ -DMSO): 2.40(s, 3H), 6.00(br s, 2H), 7.50-7.60(m, 3H), 8.60(s, 1H), 9.60 (s, 1H), 10.65(br s, 1H).	Method A, using N-(6-amino-5-chloropyrazin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 3) and 2,5-dichlorophenylboronic acid.
21	7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl	N-[6-amino-5-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt=3.21 min MS m/z 388 [MH] ⁺	Method C, using 3-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)pyrazine-2,8-diamine (Preparation 13) and 3-methyl-4-isoxazolecarboxylic acid.

The following examples of the general formula:



were prepared by methods analogous to Methods B and C, as described above for Examples 2 and 3 using 3-(2,5-dichlorophenyl)pyrazine-2,8-diamine (Preparation 11). Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

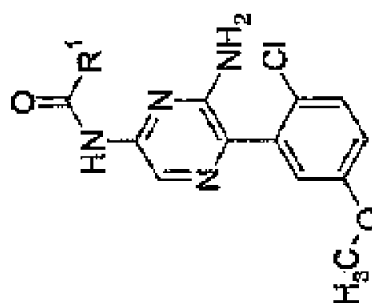
50

Example No.	R ¹	Name	Data	Preparation information
22	isoxazol-3-yl	N-[6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]isoxazole-3-carboxamide	LCMS Rt=3.77 min MS m/z 360 [M-H] ⁺	Method B, using 3-isoxazolecarboxylic acid, 1.5 equivalents triethylamine and 1.5 equivalents acid chloride
23	4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl	N-[6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide	MS m/z 363 [M-H] ⁺ ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 2.4 (3H, s), 7.4-7.6 (3H, m), 8.75 (1H, s) LCMS Rt=2.58min	Method C, using 4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid. Acid chloride prepared using neat thionyl chloride at 70° C
24	5-methylisoxazol-4-yl	N-[6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-5-methylisoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt=2.28min MS m/z = 364 [M-H] ⁺	Method B, using 5-methylisoxazole-4-carboxylic acid. Stirred for 1 hour.
25	1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-5-yl	N-[6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide	LCMS Rt=2.52min MS m/z 407 [M-H] ⁺	Method B, using 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (Preparation 29).

51

26	isoxazolyl-4-yl	N-[6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]isoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt=2.80 min MS m/z 350 [MH] ⁺	Method B, using 4-isoxazolecarboxylic acid.
27	1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-3-yl	N-[6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	LCMS Rt=2.83 min MS m/z 407 [MH] ⁺	Method B, using using 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Preparation 30).

The following examples of the general formula:



were prepared by methods analogous to Methods B and C, as described above for Examples 2 and 3 using 3-(2-chloro-5-methoxy-phenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 6). Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

52

53

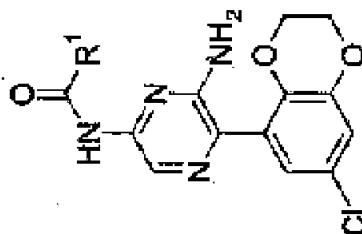
Example No.	R ¹	Name	Data	Preparation information:
28	3-methylisoxazol-4-yl	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt=3.46 min MS m/z 360 [MH] ⁺	Method C, using 1.5 equivalents acid chloride, prepared from 3-methyl-4-isoxazolecarboxylic acid.
29	4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide	LCMS Rt=2.63min MS m/z 380 [MH] ⁺	Method C, using 4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid. Acid chloride prepared using neat thionyl chloride at 70°C. Amide bond formation left for 2 hours then at room temperature overnight. Another equivalent acid chloride added and reaction left for 4 days.
30	5-isopropylisoxazol-4-yl	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-5-isopropylisoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt=3.40min MS m/z 388 [MH] ⁺	Method B, using 5-isopropylisoxazole-4-carboxylic acid. Acid chloride formation left for 1 hour.
31	3-ethyl-5-methylisoxazol-4-yl	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-3-ethyl-5-methylisoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt= 2.15min MS m/z 388 [MH] ⁺	Method B, using 3-ethyl-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid. Acid chloride made using thionyl chloride at 80°C overnight.

SH

32	isoxazol-5-yl	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]isoxazole-5-carboxamide	LCMS Rt=2.66min MS m/z 346 [MH] ⁺	Method B, using isoxazole-5-carboxylic acid.
33	isoxazol-4-yl	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]isoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt=2.93min MS m/z 345 [MH] ⁺	Method B, using 1.5 equivalents acid chloride prepared from 4-isoxazolecarboxylic acid.
34	1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-5-yl	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide	LCMS Rt=2.98min MS m/z 402 [MH] ⁺	Method B, using 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (preparation 29).
35	1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-3-yl	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	LCMS Rt=2.63min MS m/z 403 [MH] ⁺	Method B, using 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Preparation 30).
36	3,5-dimethylisoxazol-4-yl	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt=4.3min MS m/z 374 [MH] ⁺	Method C, using 3,5-dimethylisoxazole-4-carboxylic acid.

37	isoxazol-3-yl	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]isoxazole-3-carboxamide	LCMS Rt=3.48 min MS, m/z 346 [M+] ⁺	Method B, using 1.5 equivalents lutidine and 1.5 equivalents acid chloride, prepared from 3-isoxazolecarboxylic acid.
38	5-propylisoxazol-4-yl	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-5-propylisoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt=2.72 min MS m/z 386 [M+] ⁺	Method B, using 5-propyl-4-isoxazolecarboxylic acid. Acid chloride formation left for 1 hour.

The following examples of the general formula:

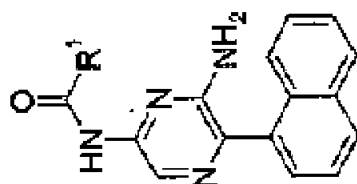


were prepared by methods analogous to Methods B and C, as described above for Examples 2 and 3, using 3-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 13). Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No.	R ¹	Name	Data	Preparation information :
39	5-methylisoxazol-4-yl	N-[6-amino-5-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)pyrazin-2-yl]-5-methylisoxazole-4-carboxamide	MS m/z 288, [MH] ⁺ ¹ HNMR(<i>d</i> ₆ DMSO): 2.7 (3H, s), 4.25 (4H, m), 5.9 (2H, br s), 6.85 (1H, s), 7.0 (1H, s), 8.6 (1H, s), 9.2 (1H, s), 10.5 (1H, br s). LCMS Rt=2.74min	Method B, using 1.5 equivalents lutidine and 1 equivalent acid chloride prepared from 5-methylisoxazole-4-carboxylic acid.
40	isoxazol-5-yl	N-[6-amino-5-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)pyrazin-2-yl]isoxazole-5-carboxamide	LCMS Rt=2.82min MS m/z 374 [MH] ⁺	Method B, using isoxazole-5-carboxylic acid.
41	4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl	N-[6-amino-5-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)pyrazin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide	LCMS Rt=3.10min MS m/z 389 [MH] ⁺	Method B, using 4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid. Acid chloride prepared using heat thionyl chloride at 70°C.
42	isoxazol-4-yl	N-[6-amino-5-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)pyrazin-2-yl]isoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt=3.11min MS m/z 374 [MH] ⁺	Method B, using 4-isoxazolecarboxylic acid.

43	isoxazol-3-yl	N-[6-amino-5-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)pyrazin-2-yl]isoxazole-3-carboxamide	LC/MS RI=3.07min MS m/z 373 [MH] ⁺	Method B, using 3-isoxazolecarboxylic acid.
----	---------------	--	--	---

The following examples of the general formula 2:

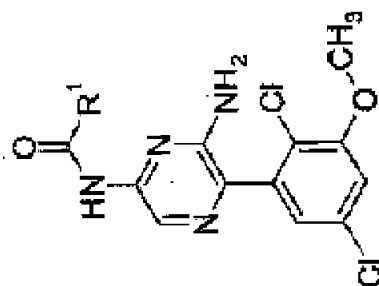


2, 3, and 4 were prepared by methods analogous to Methods B and C, as described above for Examples 2 and 3, using 3-(1-naphthyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 1). Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No.	R ¹	Name	Data	Preparation information
44	4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl	N-[8-amino-6-(1-naphthyl)pyrazin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide	LCMS Rt = 2.76 min MS m/z 348 [M] ⁺	Method B, using 4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid. Acid chloride prepared using neat thionyl chloride at 70° C. Amide bond formation left for 4 days.

45	isoxazol-3-yl	N-[6-amino-5-(1-naphthyl)pyrazin-2-yl]isoxazole-3-carboxamide	LCMS Rt=3.65min MS m/z 332 [MH] ⁺	Method B, using 3-isoxazolecarboxylic acid.
46	1-methyl-1H-pyrazol-5-yl	N-[6-amino-5-(1-naphthyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	MS m/z 345 [MH] ⁺ ¹ HNMR(<i>d</i> ₆ -DMSO): 4.1 (s, 3H), 5.7 (br s, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4-7.6 (m, 5H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (s, 1H). LCMS Rt=2.72min	Method C, using 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.

The following examples of the general formula:



were prepared by methods analogous to Method B, as described above for Examples 2, using 3-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyrazine-2,8-diamine (Preparation 9). Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

50

59

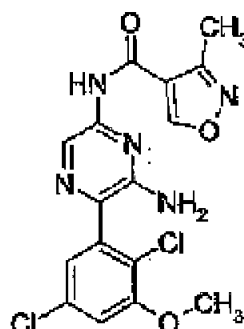
Example No.	R ¹	Name	Data	Preparation information
47	4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl	N-[6-amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide	LCMS Rt = 3.43 min MS m/z 394 [MH] ⁺	Method B, using 4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid. Acid chloride prepared using neat thionyl chloride at 70°C. Amide bond formation left for 4 days
48	isoxazol-4-yl	N-[6-amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]isoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt = 3.11 min MS m/z 379 [MH] ⁺	Method B, using 4-isoxazolecarboxylic acid. Amide bond formation left for 4 days.

60

5

Example 49

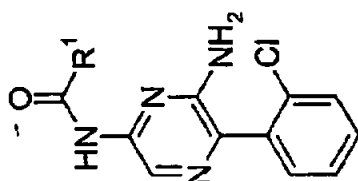
N-[6-Amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide



10 Oxalyl chloride (515 μ l, 5.90 mmol) was added to a slurry of 3-methyl-4-isoxazolecarboxylic acid (500mg, 3.93 mmol) in dichloromethane (10 ml). One drop of dimethylformamide was added and the reaction was left to stir at room temperature for 3 hours before concentrating *in vacuo* and azeotroping with dichloromethane. The residue was dissolved in CH_3CN (3.93 ml) to afford a 1M solution. The 1M solution of the resulting acid chloride (0.526 ml, 0.526 mmole) was added to a solution of 3-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 9, 0.15 g, 0.526 mmol) and lutidine (89 μ l, 0.787 mmol) in CH_3CN (10 ml). The reaction was stirred at room temperature for 4 days before concentrating *in vacuo*. The residue was taken up in 10 ml dichloromethane, washed with 5 ml water, and the two layers were separated using a phase separation cartridge. The organic layer was concentrated *in vacuo* to afford a cream solid. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluting with ethyl acetate:heptane 1:1, to afford 62 mg of the title product as a white solid/foam.

15 MS m/z 394 $[\text{MH}]^+$
20 $^1\text{H NMR}(d_6\text{-DMSO})$: 2.4 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.0 (br s, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 10.65 (br s, 1H).
LCMS Rt=2.85min

The following examples of the general formula:



were prepared by methods analogous to Methods A and B, as described above for Examples 1 and 2. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

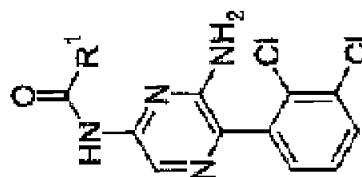
Example No.	R1	Name	Data	Preparation Information
50	5-methylisoxazol-4-yl	N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyrazin-2-yl]-5-methylisoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt=3.00min MS m/z 330 [MH] ⁺	Method B, using 3-(2-chlorophenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 10) and 5-methylisoxazole-4-carboxylic acid. Acid chloride formation left for 1 hour.
51	5-isopropylisoxazol-4-yl	N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyrazin-2-yl]-5-isopropylisoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt=3.17min MS m/z 358 [MH] ⁺	Method B, using 3-(2-chlorophenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 10) and 5-isopropylisoxazole-4-carboxylic acid.

62

52	isoxazol-3-yl	N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyrazin-2-yl]isoxazole-3-carboxamide	LCMS Rt=2.96min MS m/z 316 [MH] ⁺	Method B, using 3-(2-chlorophenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 10) and 3-isoxazolecarboxylic acid. Acid chloride formation left for 1 hour. Acylation left for 3 hours.
53	isoxazol-5-yl	N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyrazin-2-yl]isoxazole-5-carboxamide	LCMS Rt=3.05min MS m/z 316 [MH] ⁺	Method B, using 3-(2-chlorophenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 10) and isoxazole-5-carboxylic acid. Acid chloride formation left for 1 hour. Acylation left for 3 hours.
54	isoxazol-4-yl	N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyrazin-2-yl]isoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt=2.84 MS m/z 316 [MH] ⁺	Method B, using 3-(2-chlorophenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 10) and 4-isoxazolecarboxylic acid. Acid chloride formation left for 1 hour. Acylation left for 2 hours.
55	4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl	N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyrazin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide	LCMS Rt=3.23min MS m/z 331 [MH] ⁺	Method B, using 3-(2-chlorophenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 10) and 4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid. Acid chloride prepared using neat thionyl chloride at 70°C.

56	1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-5-yl	N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyrazin-2-yl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide	LCMS Rt=2.86 MS m/z 373 [MH] ⁺	Method B, using 3-(2-chlorophenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 10) and 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (preparation 29). Acid chloride formation left for 1 hour.
57	1-methyl-1H-pyrazol-5-yl	N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	LCMS Rt=2.75min MS m/z 329 [MH] ⁺	Method A, using N-(6-amino-5-chloropyrazin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 2) and 2-chlorophenylboronic acid.

The following examples of the general formula:



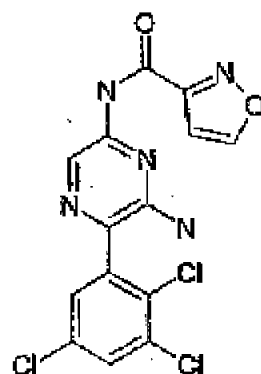
were prepared by methods analogous to Method B, as described above for Example 2, using 3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 7). Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

6

Example No.	R ¹	Name	Data	Preparation Information
58	1-(2-methoxyethoxy)-1H-pyrazol-6-yl	N-[6-amino-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide	LCMS Rt = 3.09 min MS m/z 408 [MH] ⁺	Method B, using 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (Preparation 29). Amide bond formation left for 4 days
59	4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl	N-[6-amino-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide	LCMS Rt = 3.37 min MS m/z 384 [MH] ⁺	Method B, using 4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid. Acid chloride prepared using neat thionyl chloride at 70°C. Amide bond formation left for 4 days
60	isoxazol-4-yl	N-[6-amino-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]isoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt = 3.02 min MS m/z 349 [MH] ⁺	Method B, using 4-isoxazolecarboxylic acid. Amide bond formation left for 18 hours

19
6

5

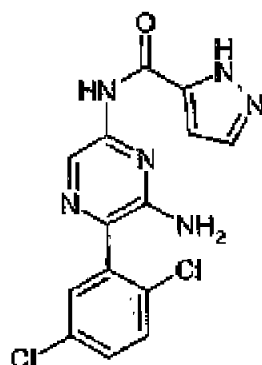
Example 61N-[6-amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyrazin-2-yl]isoxazole-3-carboxamide

- 10 N-[6-amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyrazin-2-yl]isoxazole-3-carboxamide was prepared by a method analogous to Method B, as described above for Example 2, using 3-isoxazolecarboxylic acid and 3-(2,3,5-trichlorophenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 12).

LCMS Rt=4.07min

MS m/z 386 [MH]⁺

15

Example 62N-[6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide

- 20 Oxalyl chloride (0.17 ml, 1.8 mmol) was added to a slurry of 2-(2-trimethylsilyl(methoxy-ethyl)-2H-pyrazole-3-carboxylic acid) (Heterocycles (1992) 34 309-314), (428 mg, 1.76 mmol) in dichloromethane (15 ml), 1 drop of dimethylformamide was added and the reaction stirred at room temperature under N₂ for 1 hour before concentrating *in vacuo* and azeotroping with dichloromethane. The resulting acid chloride was dissolved in 5 ml acetonitrile and added to a solution of 3-(2,5-dichloro-phenyl)pyrazine-2,6-diamine (Preparation 11, 300 mg, 1.18 mmol) in acetonitrile (15 ml) and 2,6-lutidine (0.21 ml, 1.8 mmol).
25 The reaction was stirred at room temperature under N₂ for 72 hours before concentrating *in vacuo* then

66

- 5 partitioning between 50 ml ethyl acetate and 50 ml water. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to give a brown oil which was purified by column chromatography (ethyl acetate, heptane, 1:2) to give 52 mg of the title product.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 0.00 (s, 9H), 1.90 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 5.55 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

10

To a suspension of the above acylation product (10 mg, 0.21 mmol) in tetrahydrofuran (3 ml) was added tetrabutylammoniumfluoride (0.022 ml, 0.0212 mmol, 1.0M soln in tetrahydrofuran) and reaction heated to 65°C for 2 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between 5 ml ethyl acetate and 5 ml water. The organic was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The

- 15 resulting residue was dissolved in 1 ml dimethylsulfoxide and purified by preparative HPLC.

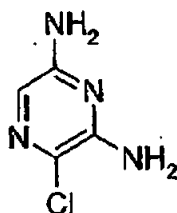
LCMS $R_t=2.04\text{min}$

MS m/z 349 $[\text{MH}]^+$

- 20 The following Preparations illustrate the preparation of certain intermediates used to prepare the above Examples.

Preparation 1

3-Chloro-pyrazine-2,6-diamine



5

- Lithium hydroxide (12.4g, 0.30 mol) was added to a stirred suspension of 3,5-diamino-6-chloro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (20 g, 99 mmol) in methanol (300 ml) and water (120 ml) and the reaction heated at 90°C for 1.5 hours before allowing to cool to room temperature. The reaction was concentrated *in vacuo* to afford a yellow slurry and this was suspended in 1,4-dioxane (350 ml) and 2M aqueous HCl solution (200 ml.) was added. The mixture was heated at 100°C for 2 hours and then allowed to cool before removing the 1,4-dioxane *in vacuo*. The resulting aqueous solution was taken to pH 8 using sodium carbonate (saturated aqueous) and extracted into ethyl acetate (3 x 300 ml). The combined organic layers were washed with brine (300 ml), dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo* to afford a yellow solid (11.7g, 82%).

30

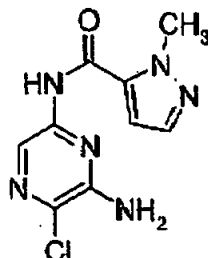
- 35 $^1\text{H NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$): 5.95(br s, 2H), 6.02(br s, 2H), 6.82(s, 1H).

MS m/z 147 $[\text{MH}]^+$

Preparation 2

N-(6-Amino-5-chloropyrazin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

57



5

Oxalyl chloride (0.288 ml, 3.32 mmol) was added to a suspension of 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (0.279 g, 2.21 mmol) in dichloromethane (5 ml) followed by 1 drop of dimethylformamide. The mixture was stirred at room temperature for 4 hours before concentrating *in vacuo* and azeotroping with dichloromethane. The residue was taken up in pyridine (1 ml) and added to a solution of 3-chloro-pyrazin-2,6-diamine (Preparation 1) (0.16 g, 1.11 mmol) and the mixture heated at 60 °C for 3 hours before cooling to room temperature and concentrating *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluting with ethylacetate:heptane 1:1, to afford the product as a pale solid (100 mg).

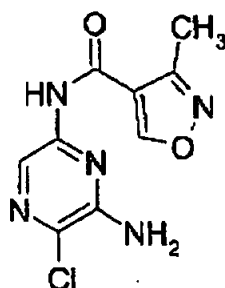
10

¹HNMR(*d*₆-DMSO): 4.05(s, 3H), 6.60(br s, 2H), 7.20(d, 1H), 7.50(d, 1H), 8.30(s, 1H), 10.60 (br s, 1H).

15 MS m/z 255 [MH]⁺

Preparation 3

N-(6-Amino-5-chloropyrazin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide



Oxalyl chloride (0.06 ml, 0.69 mmol) was added to a solution of 3-Methyl-isoxazole-4-carboxylic acid (0.06 g, 0.48 mmol) followed by 1 drop of dimethylformamide. The mixture was stirred at room temperature for 4 hours before concentrating *in vacuo* and azeotroping with dichloromethane. The residue was taken up in pyridine (1 ml) and added to a solution of 3-chloro-pyrazine-2,6-diamine (Preparation 1) (0.035 g, 0.24 mmol) in anhydrous pyridine (3 ml) and the mixture heated at 50 °C for 3 hours before cooling to room temperature and concentrating to dryness *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluting with ethyl acetate:heptane 1:1, to afford the product as a white solid (30 mg).

20

25

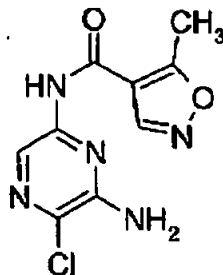
¹HNMR(*d*₆-DMSO): 2.40 (s, 3H), 6.60(br s, 2H), 8.35(s, 1H), 9.60(s, 1H), 10.85(br s, 1H).

LCMS Rt=2.35 min

MS m/z 254 [MH]⁺

6

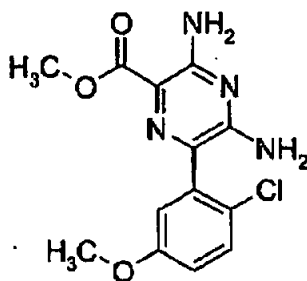
5

Preparation 4N-(6-Amino-5-chloropyrazin-2-yl)-5-methylisoxazole-4-carboxamide

Oxalyl chloride (0.8 ml, 10.3 mmol) was added to a solution of 5-Methyl-isoxazole-4-carboxylic acid (1 g, 6.9 mmol) in dichloromethane (30 ml) followed by 1 drop of dimethylformamide. The mixture was stirred at room temperature for 5 hours before concentrating *in vacuo* and azeotroping with dichloromethane. The residue was taken up in pyridine (3 ml) and added to a solution of 3-chloro-pyrazine-2,6-diamine (Preparation 1) (0.65 g, 4.6 mmol) in anhydrous pyridine (30 ml) and the mixture heated at 50°C for 3 hours before cooling to room temperature and concentrating *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluting with ethyl acetate:heptane 1:1, to afford the product as a white solid (360 mg).

¹HNMR(*d*₆-DMSO): 2.51 (s, 3H), 6.71 (br, s, 2H), 8.35 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.63 (br, s, 1H).

MS *m/z* 254 [MH]⁺

Preparation 53,5-Diamino-6-(2-chloro-5-methoxy-phenyl)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

20

METHOD D

To a suspension of 3,5-diamino-6-chloro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (10.9 g, 53.7 mmol) in 220 ml 1,4-dioxane and water (40ml) was added 2-chloro-5-methoxybenzene boronic acid (20 g, 107 mmol), cesium carbonate (17.5 g, 53.7 mmol) and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (620 mg, 0.54 mmol). The reaction was heated in an oil bath at 70 -75°C for 2 hours. The reaction was then cooled and poured into 500 ml water. The resulting slurry was stirred for 10 minutes before filtering under vacuum. The beige solid collected was then slurried in 100 ml methanol, stirred for 15 minutes, then filtered, washing the filter cake with methanol and vacuum drying to afford 17.4g of the title product.

25

69

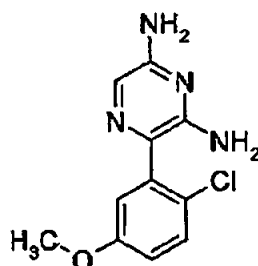
- 5 $^1\text{H NMR}(d_6\text{-DMSO})$: NMR (DMSO): 3.65 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.4 (br s 2H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 7.05 (br, s, 2H), 7.4 (d, 2H).

LCMS R_t =3.74min

MS m/z 309 [MH] $^+$

Preparation 6

- 10 3-(2-Chloro-5-methoxy-phenyl)-pyrazine-2,6-diamine



METHOD E

- 15 To a suspension of 3,5-diamino-6-(2-chloro-5-methoxy-phenyl)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (Preparation 5, 16.5 g, 53.4 mmol) in 255 ml methanol and 76 ml water was added LiOH (6.7 g, 160 mmol), and the reaction was stirred at 90°C for 2 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* to dryness. The residue was slurried in 380 ml 1,4-dioxane, and 230 ml 2N HCl was added. The reaction was heated to 100°C for 1 hour before cooling to room temperature and concentrating *in vacuo*. The residue was basified with 880 NH_3 and extracted into 2x 300 ml ethylacetate. The organic layers were combined, dried with MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The solid residue was triturated with
- 20 diethylether and filtered to afford 10 g of a buff solid.

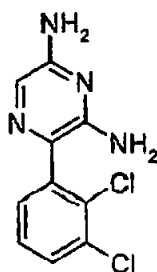
$^1\text{H NMR}(d_6\text{-DMSO})$: 3.25 (3H, s), 5.2 (br, s, 2H), 5.9 (br, s, 2H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.4 (d, 1H).

LCMS R_t =2.92min

MS m/z 251 [MH] $^+$

- 25 Preparation 7

3-(2,3-Dichlorophenyl)-pyrazine-2,6-diamine

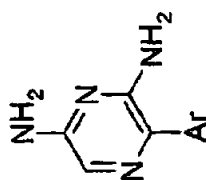


20

5 METHOD F

Potassium cyanide (500 mg, 7.7 mmol) and 2-aminoacetamidine dihydrobromide (1.77 g, 7.5 mmol) were stirred in methanol (15 ml) at room temperature for 1 hour. 2,3-Dichlorobenzaldehyde (1.34 g, 7.68 mmol) was added and the suspension was stirred at room temperature overnight. Lithium hydroxide monohydrate (1.0 g, 23.8 mmol) was added and the mixture was stirred whilst open to the atmosphere at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (80 ml) and water (50 ml). The ethyl acetate solution was washed with water (30 ml), then dried over anhydrous sodium sulphate and evaporated *in vacuo* to give a light brown gum. This was purified using silica gel column chromatography, eluting with ethyl acetate, to furnish 370 mg of the title product as a brown gum. ¹HNMR(CDC₃): 4.26(br s, 2H), 4.43(br s, 2H), 7.26(d, 1H), 7.31(m, 1H), 7.46(s, 1H), (7.50(d, 1H)

15 MS m/z 257 [MH]⁺



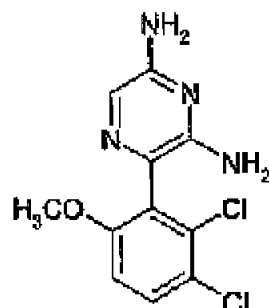
The following Intermediates of the general formula:

were made by a two step method analogous to Method D followed by Method E. Unless otherwise noted, preparation details are as described above for Preparations 5 and 6.

Preparation No.	Name	Data	Preparation Information
8	3-(1-naphthyl)pyrazine-2,6-diamine	MS m/z 237 [MH] ⁺ ¹ HNMR(<i>d</i> ₆ -DMSO): 5.1 (2H, br, s), 5.9 (2H, br, s), 7.25 (1H, s), 7.4-7.6 (5H, m), 7.9 (2H, m).	Method D, using 1-naphthaleneboronic acid. Method E, using 3 equivalents LiOH, at 75 °C for 5 hours, followed by 1N HCl for 2.5 hours.
9	3-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyrazine-2,6-diamine	MS m/z 285 [MH] ⁺ ¹ HNMR (CDCl ₃): 3.95 (s, 3H), 4.35 (br s, 2H), 4.5 (br s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.5 (s, 1H).	Method D, using 2-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (Preparation 20). Method E, using 5 equivalents of LiOH at 90°C for 1 hour, followed by 2M HCl at 100°C for 2 hours.

72

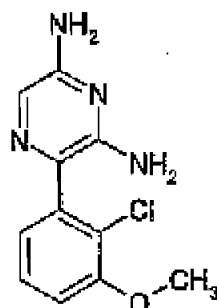
10	3-(2-chlorophenyl)pyrazine-2,6-diamine	MS m/z 221 [MH] ⁺ ¹ H NMR(<i>d</i> ₆ -DMSO): 5.20 (br s, 2H), 5.90 (br s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 1H) LCMS Rt=2.01min	Method D, using 2-chlorophenylboronic acid.
11	3-(2,5-dichlorophenyl)pyrazine-2,6-diamine	MS m/z 255 [MH] ⁺ ¹ H NMR(<i>d</i> ₆ -DMSO): 5.49 (2H, br s), 6.03 (2H, br s), 7.15 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.62 (1H, d)	Method D, using 2,5-dichlorophenylboronic acid.
12	3-(2,3,5-trichlorophenyl)pyrazine-2,6-diamine	MS m/z 289 [MH] ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃): 4.23 (2H, br s), 4.41 (2H, br s), 7.35 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.50 (1H, s)	Method D, using 10mol% palladium tetrakis(triphenylphosphine) and 2,3,5-trichlorophenylboronic acid.
13	3-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)pyrazine-2,6-diamine	MS m/z 279 [MH] ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃): 4.28 (4H, m), 4.40 (2H, br s), 4.46 (2H, br s), 6.91 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.47	Method D, using 10mol% palladium tetrakis(triphenylphosphine) and (7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)boronic acid (Preparation 23). 1.5 Equivalents of LiOH were used for the ester hydrolysis (Method E).

Preparation 143-(2,3-Dichloro-6-methoxyphenyl)pyrazine-2,6-diamine

3-(2,3-Dichloro-6-methoxyphenyl)pyrazine-2,6-diamine was prepared by a method analogous to Method F as described above for Preparation 7 and using 2,3-dichloro-6-methoxybenzaldehyde (Preparation 27). The reaction was stirred for 6 hours with LiOH/air.

¹HNMR (CDCl₃): 3.76(s, 3H), 4.12(br s, 2H), 4.35(br s, 2H), 6.86(d, 1H), 7.47(d, 1H), 7.52(s, 1H)

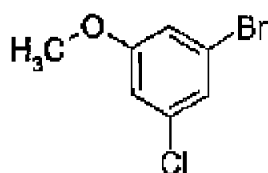
MS m/z 287 [MH]⁺

Preparation 153-(2-chloro-3-methoxyphenyl)pyrazine-2,6-diamine

3-(2-chloro-3-methoxyphenyl)pyrazine-2,6-diamine was prepared by a method analogous to Method F as described above for Preparation 7 and using 2-chloro-3-methoxybenzaldehyde.

NMR (CD₃OD): 3.9 (3H, s), 6.95 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.2 (1H, s), 7.35 (1H, m)

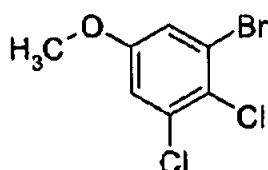
MS m/z 251 [MH]⁺

Preparation 161-Bromo-3-chloro-5-methoxybenzene

- 5 To a solution of 1-bromo-3-chloro-5-fluorobenzene (25 g, 0.12 mol) in methanol (800 ml) was added sodium methoxide (84 g, 1.18 mol). The reaction was heated to reflux for 9 days. The reaction was then concentrated *in vacuo* to one fifth of the volume (150 ml), cooled and water (1000 ml) added. The mixture was extracted with diethyl ether (3 x 150 ml). The organic layer was washed with brine (2 x 100 ml), dried (Na_2SO_4) and evaporated to afford the title product (24.6 g).
- 10 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.80(s, 3H), 6.84(s, 1H), 6.96(s, 1H), 7.10 (s, 1H).
- GC-MS m/z 222 $[\text{MH}]^+$, $R_t=3.86\text{min}$

Preparation 17

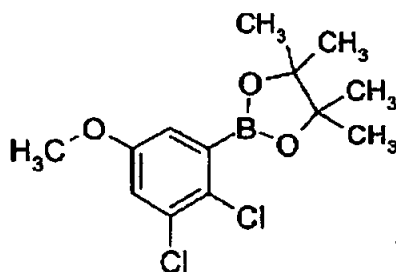
1-Bromo-2,3-dichloro-5-methoxybenzene



- 15 1-Bromo-3-chloro-5-methoxybenzene (Preparation 16, 6.0 g, 27 mmol) and trichloroisocyanuric acid (2.3 g, 9.9 mmol) were stirred in dimethylformamide (100 ml) at 50°C for 3 hours. n-Heptane was added and the mixture filtered to remove insoluble impurities. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue purified by silica gel column chromatography, eluting with n-heptane:ethyl acetate 9:1, to afford
- 20 the title product as a white solid (5.0g).
- $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.80(s, 3H), 7.00(s, 1H), 7.20 (s, 1H).
- GC-MS m/z 256 $[\text{MH}]^+$, $R_t=4.60\text{min}$

Preparation 18

2,2,3-Dichloro-5-methoxy-phenyl-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane



- 25 1-Bromo-2,3-dichloro-5-methoxybenzene (Preparation 17, 1.3 g, 5.1 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.4 g, 5.6 mmol), potassium acetate (1.5 g, 15 mmol) and 1,1'-[bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium (II) (0.37 g, 0.51 mmol) were combined and stirred in dimethylsulfoxide (10 ml) for 5
- 30 hours at 83°C in a sealed vessel. The mixture was then poured onto ice and extracted with diethyl ether. The organic layer was dried and evaporated. The residue was stirred in n-heptane, filtered and evaporated. This reaction was performed three times and the crude material combined for purification

29

5 by silica gel column chromatography, eluting with n-heptane:ethyl acetate 9:1, to afford the product as a yellow oil (3.1g).

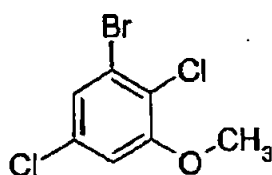
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40(s, 12H), 3.80(s, 3H), 7.08(s, 1H), 7.10 (s, 1H).

GC-MS m/z 304 $[\text{MH}]^+$, $R_t=5.78$ min

Preparation 19

10

1-Bromo-2,5-dichloro-3-methoxybenzene



1-Bromo-2,5-dichloro-3-fluorobenzene (40 g, 0.16 mol) and sodium methoxide (44.3g, 0.82 mol) were stirred in methanol (500 ml) at the reflux temperature for 16 hours. The reaction was cooled to ambient temperature then quenched with water (500 ml). The mixture was extracted with diethyl ether (3 x 300 ml), dried (Na_2SO_4) and evaporated to afford the product as a white solid (40g)

15

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.90(s, 3H), 6.86(d, 1H), 7.26(d, 1H).

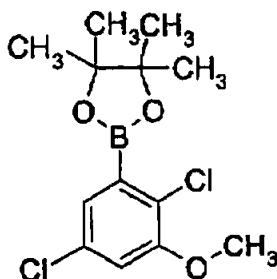
MS m/z 256 $[\text{MH}]^+$

GC-MS m/z 256 $[\text{MH}]^+$, $R_t=4.58$ min

Preparation 20

20

2-(2,5-Dichloro-3-methoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane



1-Bromo-2,5-dichloro-3-methoxybenzene (Preparation 19, 10 g, 39 mmol), bis(pinacolato)diboron (10.9 g, 43 mmol), potassium acetate (11.5 g, 117 mmol) and 1,1'-[bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium (II) (2.8 g, 4.0 mmol) were combined and stirred in dimethylsulfoxide (100 ml). The reaction flask was purged with nitrogen for 5 minutes before heating to 80°C for 16 hours. The mixture was cooled and the dimethylsulfoxide removed *in vacuo*. The residue was partitioned between water (500 ml) and dichloromethane (3 x 200 ml). The organic layer was washed with brine (300 ml), dried (Na_2SO_4) and evaporated to give a black oil. The residue was dissolved in diethylether (200 ml) and filtered over a plug of silica to afford a green oil. This was purified using silica gel column chromatography, eluting with heptane:diethyl ether 7:1, to furnish 5.6 g of the title product as a white solid.

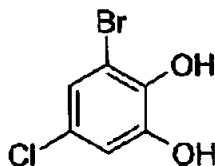
30

5 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40(s, 12H), 3.89(s, 1H), 6.98(s, 1H), 7.20 (s, 1H).

GC-MS m/z 304 $[\text{MH}]^+$, R_t =5.75 min

Preparation 21

3-Bromo-5-chloro-benzene-1,2-diol



10 To a stirred suspension of 3-bromo-5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde (49.5 g, 0.21 mol) in 0.5N aqueous NaOH (500 ml, 0.25mol) at 40°C was added dropwise hydrogen peroxide (21.4 g of a 35% aqueous solution, 0.22 mol) over 15 minutes and the resultant mixture stirred for 16 hours. The mixture was cooled to room temperature, diluted with 1N aqueous NaOH (200 ml) and washed with diethyl ether (3 x 300 ml). The aqueous layer was acidified with concentrated HCl to pH 2 and extracted with Et₂O (3x 200 ml). The organic extracts were combined, washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired product as a red/brown solid (46.0 g, 99%).

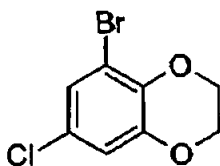
15 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 5.40(s, 1H), 5.55(br s, 1H), 6.88(d, 1H), 7.05(d, 1H).

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

MP 71-73°C

Preparation 22

5-Bromo-7-chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine



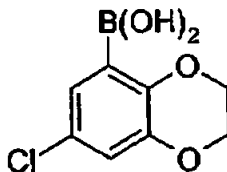
25 To a solution of 1,2-dibromoethane (1.44 ml, 16 mmol) and tetrabutylammonium bromide (96 mg, 2.5 mol %) in water (8 ml) at reflux under nitrogen was added a mixture of 3-bromo-5-chloro-benzene-1,2-diol (Preparation 21, 2.68g, 12 mmol) and NaOH (1.06 g, 26.2 mmol) in water (10 ml) over 4 hours, and the resultant mixture stirred overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with water (100 ml). The mixture was extracted with Et₂O (3x100 ml), and the combined organic extracts were concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (pentane:dichloromethane 9:1) afforded the desired product as a yellow oil (1.78 g, 60%) which crystallised on standing to a yellow solid.

30 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.27 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.86(d, 1H), 7.10(d, 1H).

MP 56.5-58.0°C

27

5

Preparation 23(7-Chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)boronic acid

10

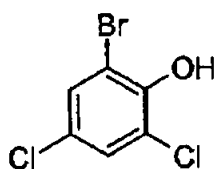
15

To a stirred solution of 5-bromo-7-chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine (Preparation 22, 1.5 g, 6 mmol) in dry Et₂O (45 ml) under nitrogen at -70°C was added *n*-butyl lithium (2.63 ml of a 2.5M solution in hexane, 6.6 mmol) and the resultant mixture stirred for 1hr. Trimethyl borate (0.92 ml, 8 mmol) was then added and the mixture stirred at room temperature overnight. Saturated aqueous NH₄Cl was added (60 ml) and the aqueous layer extracted with Et₂O (3 x 100 ml). The combined organic extracts were concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in 1M aqueous NaOH and washed with Et₂O (100 ml). The aqueous layer was then acidified with 2N aqueous HCl (pH 2) and extracted with diethylether (3 x 100 ml). The organic extracts were combined, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired product as a white solid (1.12 g, 87%).

¹HNMR(CDCl₃): 4.30 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 5.62 (2H, s), 6.99(d, 1H), 7.37(d, 1H).

MP 125-127°C

20

Preparation 242-Bromo-4,6-dichlorophenol

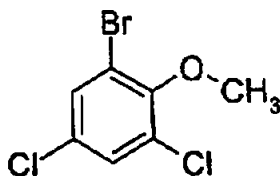
25

To a solution of 2,4-dichlorophenol (4 g, 24.5 mmol) and sodium acetate (2 g, 24.5 mmol) in acetic acid (40 ml) was added bromine (1.3 ml, 24.5 mmol) and the reaction stirred at room temperature for 14 hours. The reaction was poured into 600 ml ice and filtered. The product was extracted into dichloromethane (200 ml) dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo* to furnish 5.5 g of the title product as a yellow solid.

¹HNMR(CDCl₃): 5.02 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.42 (1H, d)

Preparation 251-Bromo-3,5-dichloro-2-methoxybenzene

68



5

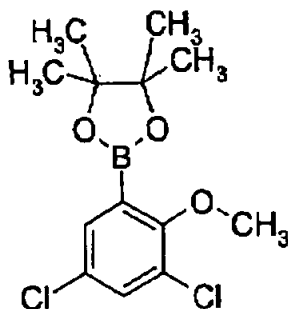
2-Bromo-4,6-dichlorophenol (Preparation 24, 4.6 g, 19 mmol), potassium carbonate (4.5 g, 32.3 mmol) and methyl iodide (1.8 ml, 20.5 mmol) were combined in 46 ml acetone and heated to reflux for 18 hours. The reaction was cooled to 0°C, 1N HCl (aqueous) was added to give pH 3, and the reaction was extracted into 50 ml ethyl acetate. The organic layer was washed with brine (2 x 20 ml), dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a brown solid (5.5 g).

10

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.88 (3H, s), 7.35 (1H, m), 7.47 (1H, m).

Preparation 26

2-(3,5-Dichloro-2-methoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane



15 1-Bromo-3,5-dichloro-2-methoxybenzene (Preparation 25, 4.4 g, 17.5 mmol) in 95 ml diethylether was cooled to -78°C under nitrogen. $t\text{BuLi}$ (10 ml, 35.16 mmol) was added dropwise and the reaction stirred for 15 minutes. 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (4.58 g, 29 mmol) was added and the reaction stirred at -78 °C for 1 hour before pouring the reaction into 50 ml ice cold ammonium chloride (aqueous). The product was extracted with diethylether (3 x 30 ml), the combined organic layers were washed with water (50 ml) and brine (2 x 25 ml), dried over sodium sulphate, and concentrated *in vacuo* to afford a yellow oil. This was purified using silica gel column chromatography (heptane:ethyl acetate 9:1) to furnish a yellow oil, 4.5g

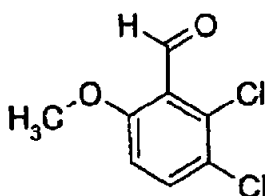
20

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.36 (12H, s), 3.04 (3H, s), 7.45 (1H, d), 7.55 (1H, d).

Preparation 27

25

2,3-Dichloro-6-methoxybenzaldehyde



- 5 3,4-Dichloroanisole (12.5 g, 70.6 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (130 ml) and cooled to -76°C. n-Butyllithium (31 ml of 2.5 molar in hexanes, 77.7 mmol) was added dropwise keeping the temperature below -70°C. The solution was stirred at -70°C for 30 minutes, then dimethylformamide (6.0 ml, 77.7 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to warm up to room temperature and was then poured onto ice (500 ml) and extracted with diethyl ether. The ether extracts were washed with brine
 10 then dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the solvent removed *in vacuo* to give the crude product. This material was stirred and heated to just below the reflux temperature in hexane (100 ml) and dichloromethane (5 ml), then cooled, and the solid filtered off to give the title compound as an off-white powder (10.0 g).

¹HNMR(CDCl₃): 3.92(s, 3H), 6.89(d, 1H), 7.58(d, 1H), 10.46(s, 1H)

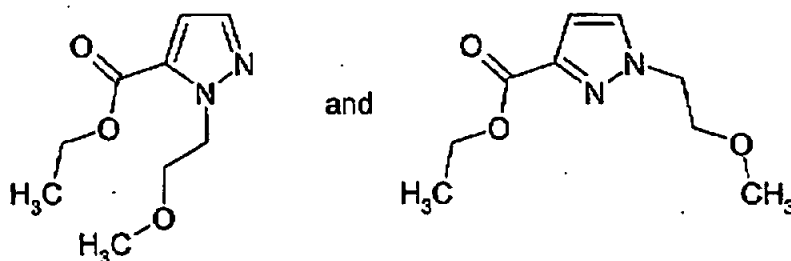
- 15 MS m/z 206 [MH]⁺

CHN analysis: Calculated, C, 46.86%, H, 2.95%, Found, C, 47.01%, H, 3.01%

Preparation 28

Ethyl 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate and

Ethyl 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate



20

- 2-Methoxyethylhydrazine hydrochloride (Ref: J. Med. Chem. (1967) 11(1) 79-83) (1.07 g, 8.5 mmol) and ethyl-4-dimethylamino-2-oxo-but-3-enoate (1.5 g, 8.5 mmol) were dissolved in ethanol (10 ml) and heated at 60°C for 7 hours. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue was partitioned between ethyl acetate (80 ml) and dilute sodium carbonate solution (40 ml). The organic layer was dried over
 25 anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed *in vacuo* to give a brown gum. This material was chromatographed on silica gel (30 g) using 40% to 20% heptane in ethyl acetate. The higher running product was collected to give 2-(2-methoxyethyl)-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester as 750 mg of a mobile yellow oil. The lower running product was collected to give 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester as 360 mg of a yellow oil.

- 30 Data for 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid:

¹HNMR(CDCl₃): 1.37(t, 3H), 3.32(s, 3H), 3.77(t, 2H), 4.34(q, 2H), 4.77(t, 2H), 6.64(s, 1H), 7.50(s, 1H)

MS m/z 199 [MH]⁺

Structures were confirmed by gHMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) and gHSQC (Homonuclear Single Quantum Coherence) NMR techniques.

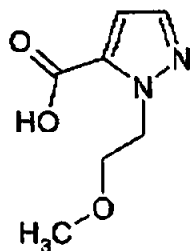
- 35 Data for 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid:

¹HNMR(CDCl₃): 1.32(t, 3H), 3.25(s, 3H), 3.66(t, 2H), 4.29(t, 2H), 4.33(q, 2H), 6.72(s, 1H), 7.44(s, 1H)

MS m/z 199 [MH]⁺

Preparation 29

5

1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid

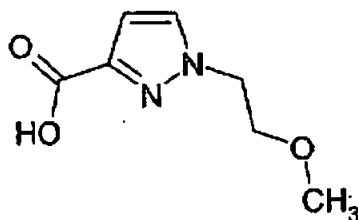
Ethyl 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate (Preparation 28, 710 mg, 3.6 mmol) was dissolved in ethanol (10 ml), a solution of sodium hydroxide (160 mg, 4.0 mmol) in water (5 ml) was added and the solution was stirred at room temperature for 2 hours. The ethanol was removed *in vacuo* and the residue was acidified with 2M HCl (approximately 2 ml) and extracted with dichloromethane (40 ml). The organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and the dichloromethane removed *in vacuo* to give 590 mg of a pale yellow foam.

10

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.28(s, 3H), 3.75(t, 2H), 4.73(t, 2H), 6.91(d, 1H), 7.51(d, 1H)

MS m/z 171 [MH] $^+$

15

Preparation 301-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

Ethyl 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Preparation 28, 360 mg, 1.8 mmol) was dissolved in ethanol (6 ml), a solution of sodium hydroxide (90 mg, 2.3 mmol) in water (3 ml) was added and the solution was stirred at room temperature for 3 hours. The ethanol was removed *in vacuo* and the residue was acidified with 2M HCl (approximately 1.5 ml), the aqueous solution was evaporated to dryness *in vacuo* and the residue was extracted with a mixture of dichloromethane (15 ml) and 3 drops of methanol. The mixture was filtered to remove the inorganics and the solvent removed *in vacuo* to give 310 mg of a yellow oil which crystallized on standing.

25

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.33(s, 3H), 3.78(t, 2H), 4.40(t, 2H), 6.86(d, 1H), 7.54(d, 1H)

MS m/z 171 [MH] $^+$

30

The ability of the pyrazine derivatives of the formula (I) to inhibit the $\text{Na}_{\text{v}1.8}$ channel may be measured using the assay described below.

VIPR Assay for $\text{Na}_{\text{v}1.8}$ compounds

- 5 This screen is used to determine the effects of compounds on tetrodotoxin-resistant (TTX-R) sodium channels in Human Nav1.8 (HEK293) expressing cell line, utilising the technology of Aurora's fluorescent Voltage/Ion Probe Reader (VIPR). This experiment is based on FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) and uses two fluorescent molecules. The first molecule, Oxonol (DISBAC₂(3)), is a highly fluorescent, negatively charged, hydrophobic ion that "senses" the trans-membrane electrical potential.
- 10 In response to changes in membrane potential, it can rapidly redistribute between two binding sites on opposite sides of the plasma membrane. The voltage dependent redistribution is transduced into a ratiometric fluorescent readout via a second fluorescent molecule (Coumarin (CC2-DMPE)) that binds specifically to one face of the plasma membrane and functions as a FRET partner to the mobile voltage-sensing ion. To enable the assay to work, the channels have to be pharmacologically held in the open state. This is achieved by treating the cells with either deltamethrin (for Na_{v1.8}) or veratridine (for the SHSY-5Y assay for TTX-S channels).

Cell Maintenance:

- Human Nav1.8 cells are grown in T225 flasks, in a 5% CO₂ humidified incubator to about 70% confluence. Media composition consists of DMEM/F-12, 10% FCS and 300µg/ml Geneticine. They are
- 20 split using cell dissociation fluid 1:5 to 1:20, depending on scheduling needs, and grown for 3-4 days before the next split.

PROTOCOL:

Day One:

- Plate-out HEK-Nav1.8 cells (100µl per well) into poly-D-lysine coated plates prior to experimentation as follows: - 24 hours @ 3.5×10^4 cells/well (3.5×10^5 cells/ml) or using the technology of Select.
- 25

Day Two: VIPR Assay:

1. Equilibrate buffers at room temperature for 2 hours or at 37°C for 30 minutes prior to experimentation.
2. Prepare Coumarin dye (see below) and store in dark. Prime with the plate washer with Na⁺ Free buffer and wash cells twice. Note: Plate washer deposits ~30µl residual buffer per well. Add 100µL Coumarin (CC2-DMPE) solution (see below) to cells and incubate for 45 minutes at room temperature avoiding bright light.
3. Prepare Oxonol (DISBAC₂(3)) dye (see below):
4. Aspirate off Coumarin solution from the cells by washing in Na⁺ Free buffer.
- 35 5. Add 30µl compound then, add 30µl Oxonol solution to the cells and incubate for 45 minutes at room temperature in the dark (total well volume ~90µl).
6. Once the incubation is complete, the cells are ready to be assayed using the VIPR for sodium addback membrane potential.

- 40 The data was analyzed and reported as normalised ratios of intensities measured in the 460nm and 580nm channels. The process of calculating these ratios was performed as follows. An additional plate contained control solution with the same DisBAC2(3) concentrations as used in the cell plates, however no cells were included in the background plate. Intensity values at each wavelength were averaged for sample points 5-7 (initial) and 44-49 (final). These averages were subtracted from intensity values

62

- 5 averaged over the same time periods in all assay wells. The initial ratio obtained from samples 3-8 (Ri) and the final ratio obtained from samples 45-50 (Rf) are defined as:

$$R_i = \frac{(\text{Intensity } 460\text{nm, samples 3-5} - \text{background } 460\text{nm, samples 3-5})}{(\text{Intensity } 580\text{nm, samples 3-5} - \text{background } 580\text{nm, samples 3-5})}$$

$$10 \quad R_f = \frac{(\text{Intensity } 460\text{nm, samples 25-30} - \text{background } 460\text{nm, samples 25-30})}{(\text{Intensity } 580\text{nm, samples 25-30} - \text{background } 580\text{nm, samples 25-30})}$$

Final data are normalised to the starting ratio of each well and reported as Rf/Ri. This analysis is performed using a computerised specific programme designed for VIPR generated data.

Rf/Ri ratio values are plotted using Excel Labstats (curve fit) or analysed via ECADA to determine an

- 15 IC50 value for each compound.

Na⁺-Addback Buffer pH 7.4 (adjust with 5M NaOH) – 10X stock

	<u>Component:</u>	<u>Mwt/Concⁿ:</u>	<u>weight/volume</u>	<u>10X Conc. (mM)</u>	<u>1X Conc. (mM):</u>
20	NaCl	58.44	93.5g	1600	160
	KCL	74.55	3.35g	45.0	4.5
	CaCl2	1M solution	20ml	20.0	2
	MgCl2	203.31	2.03g	10.0	1
	Hepes	238.3	23.83g	100	10
25	dH2O		1L		

Na⁺-Free Buffer pH 7.4 (adjust with 5M KOH) – 10X stock

	<u>Component:</u>	<u>Mwt/Concⁿ:</u>	<u>weight/volume</u>	<u>10X Conc. (mM)</u>	<u>1X Conc. (mM):</u>
30	Choline	139.6	223.36g	1600	160
	CaCl2	1M solution	1ml	1.0	0.1
	MgCl2	203.31	2.03g	10.0	1.0
	Hepes	238.3	23.83g	100	10
35	dH2O		1L		

1X Na⁺ Free Buffer: - 400ml 10X + 3600ml dH2O

- 40 2X Na⁺ Free Buffer: - 100ml 10X + 400ml dH2O

1X Na⁺ Addback Buffer:- 50ml 10X Na⁺ Addback + 450ml dH2O

87

5

Coumarin (CC2-DMPE): For 2 plates:-

10

First mix 220 μ l Coumarin (1mM) + 22 μ l Pluronic (20%) in a tube + 22ml 1X Na⁺-Free Buffer, gently vortex.

	<u>Solution Concⁿ</u>	<u>Final Assay Concⁿ</u>
Coumarin (1mM)	10 μ M	10 μ M

15

Oxonol (DISBAC₂(3)): For 2 plates:-

48 μ l Oxonol (5mM) + 120 μ l Tartrazine (200mM)	Vortex
8.0ml 2X Na ⁺ -Free Buffer	Vortex
1.6 μ l Deltamethrin (5mM)	Vortex

20

	<u>Solution Concⁿ</u>	<u>Final Assay Concⁿ</u>
Oxonol (5mM)	30 μ M	10 μ M
Deltamethrin (5mM)	1 μ M	330nM
Tartrazine (200mM)	3mM	1.0mM

25

TTX-S Assay

The TTX-S assay is performed in the SHSY-5Y cell line which constitutively express a number of tetrodotoxin-sensitive voltage-gated sodium channels including Nav_{1.2}, Nav_{1.3} and Nav_{1.7}. The procedure detailed above for the Nav_{1.8} assay was followed with the exception that veratridine was substituted for deltamethrin in the assay as an opener of the sodium channels, at a final assay concentration of 50 μ M.

Compounds of the Examples were tested in the assay described above, using an automated dissolution procedure to obtain a solution of the test compounds.

Example No.	Nav _{1.8} IC ₅₀ (μ M)	TTX-S IC ₅₀ (μ M)	Selectivity Ratio
2	3.24	38.3	11.8
3	15.2	>28.6	>1.89
4	8.73	>30.2	>3.46
5	6.14	>26.3	>4.28
6	4.71	>20.0	>4.25

7	3.80	20.5	5.40
11	4.47	>30.2	>6.76
12	1.31	16.8	12.67
13	10.4	>25.8	>2.48
14	1.36	14.7	10.8
15	>30.2	>30.4	-
16	1.01	>24.0	>23.6
17	0.425	12.5	29.4
20	0.511	9.20	18.00
21	4.81	20.9	4.35
23	8.04	>28.5	>3.54
28	2.61	25.8	9.81
29	7.97	>29.4	>3.89
30	3.63	>29.6	>8.15
31	5.38	>28.1	>5.22
32	6.12	>30.2	>4.93
33	>22.7	->30.2	->1.33
34	15.6	->30.2	->1.94
36	13.9	>30.2	>2.18
37	>29.4	>30.2	-
38	>30.2	>30.4	-
39	5.45	>17.7	>3.25
41	12.7	>28.2	>2.22
43	>21.1	>30.1	->1.43

44	16.6	>27.4	>1.67
48	8.06	>30.2	>3.75
49	0.829	>13.6	>21.6
50	10.3	>29.9	>2.90
51	0.964	>21.1	>21.89
55	>21.5	>30.2	>1.40
56	>26.7	>30.2	-
57	>28.4	>30.2	-
58	9.42	>30.2	>3.21
59	7.23	>25.9	>3.68
60	7.19	>30.2	>4.20
62	>30.2	>30.2	-

5

Where replicate experiments were conducted resulting in multiple sets of data for a test compound, the data presented represent the average value from all replicate experiments.

Certain compounds of the Examples were also tested in the assay described above wherein a manual dissolution procedure was followed to obtain a solution of the test compounds. Data thus obtained are presented below:

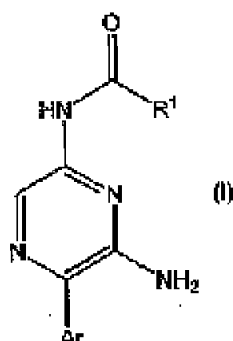
10

Example No.	Na _{VTLS} IC ₅₀ (μM)	TTX-S IC ₅₀ (μM)	Selectivity Ratio
1	0.988	11.2	11.4
14	0.276	3.49	12.7
18	0.417	>30.0	>72.0
7	3.98	15.1	3.79
19	4.72	>30.0	>6.36
20	0.188	12.5	66.5

Where replicate experiments were conducted resulting in multiple sets of data for a test compound, the data presented represent the average value from all replicate experiments.

CLAIMS

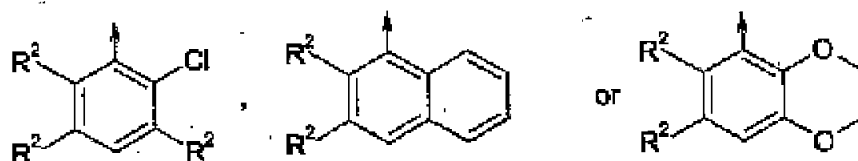
1 A compound of formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof;

wherein R^1 is a 5-membered heteroaryl group comprising either (a) from 1 to 4 nitrogen atoms or (b) one oxygen or one sulphur atom and 0, 1 or 2 nitrogen atoms, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, halo (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy (C_1-C_4) alkyl, amino (C_1-C_4) alkyl, amino, (C_1-C_4) alkylamino, di- $((C_1-C_4)$ alkyl)amino, (C_1-C_4) alkylamino (C_1-C_4) alkyl and di- $((C_1-C_4)$ alkyl)amino (C_1-C_4) alkyl; with the proviso that R^1 is not imidazolyl, oxazolyl or 1,2,4-triazolyl;

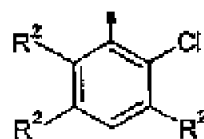
Ar is



and $\rightarrow$ indicates the point of attachment to the pyrazine ring; and

each R^2 is independently selected from hydrogen, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, halo (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkoxy, cyano and halo.

2. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, according to claim 1, wherein Ar is



3. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, according to claim 1 or claim 2, wherein each R^2 is independently selected from hydrogen, methoxy, ethoxy, cyano, methyl, ethyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, chloro and fluoro.

87

- 5 4. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, according to any one of claims 1 to 3, wherein each R^2 is independently selected from hydrogen, methoxy, cyano, trifluoromethyl, chloro and fluoro.
- 10 5. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, according to any one of claims 1 to 4, wherein Ar is 2-chlorophenyl, 2,3-dichlorophenyl, 2,5-dichlorophenyl, 2,5-dichloro-3-methoxyphenyl, 2,3,5-trichlorophenyl, 2-chloro-5-methoxyphenyl, 2,3-dichloro-5-methoxyphenyl or 2-chloro-5-cyanophenyl.
- 15 6. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, according to any one of claims 1 to 5, wherein R^1 is pyrazolyl or isoxazolyl, each being optionally substituted with (C_1-C_4) alkyl or (C_1-C_4) alkoxy (C_1-C_4) alkyl.
- 20 7. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, according to any one of claims 1 to 6, wherein R^1 is pyrazolyl or isoxazolyl, each being substituted with one, two or three substituents independently selected from methyl, ethyl, and isopropyl.
- 25 8. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, according to any one of claims 1 to 7, wherein R^1 is 3-methylisoxazol-4-yl, 1-methyl-1H-pyrazol-5-yl, 5-isopropylisoxazol-4-yl, 5-methylisoxazol-4-yl or 3-ethyl-5-methylisoxazol-4-yl.
- 30 9. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 8, selected from:
N-[6-amino-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyrazin-2-yl]-5-isopropylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-5-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
35 N-[6-amino-5-(2-chloro-5-cyanophenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-3-ethyl-5-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide; and
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyrazin-2-yl]-5-isopropylisoxazole-4-carboxamide;
40 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Sb

5 10. A pharmaceutical composition including a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 9, together with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

10 11. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 9, for use as a medicament.

15 12. The use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 9, for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or condition for which a $Na_{v1.8}$ channel modulator is indicated.

 13. Use according to claim 12 wherein the disease or condition is pain.

20 14. A method of treating a disease or condition for which a $Na_{v1.8}$ channel modulator is indicated in a mammal, including a human, including administering to a mammal requiring such treatment an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as defined in any one of claims 1 to 9 and 10 respectively.

 15. A method according to claim 14 wherein the disease or condition is pain.

25 16. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 9, for use in the treatment of a disease or condition for which a $Na_{v1.8}$ channel modulator is indicated.

 17. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 9, for use in the treatment of pain.

 18. A combination of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 9, and another pharmacologically active agent.

DERIVADOS DE PIRAZINA COMO MODULADORES DEL CANAL DE SODIO
PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

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

Los derivados de pirazina de la presente invención son moduladores de canal de sodio y tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, particularmente, en el tratamiento del dolor. Más particularmente, los
10 derivados de pirazina de la invención son moduladores de $Na_{V1.8}$. Los derivados de pirazina preferidos de la invención muestran una afinidad por el canal de $Na_{V1.8}$ que es mayor que su afinidad por los canales de sodio sensibles a tetrodotoxina (TTX-S). Los derivados de pirazina más preferidos de la invención muestran al menos una selectividad de dos veces por el canal
15 $Na_{V1.8}$ en comparación con los canales de sodio sensibles a tetrodotoxina, y lo más preferiblemente una selectividad de 8 veces.

El canal $Na_{V1.8}$ es un canal de sodio controlado por voltaje que se expresa en nociceptores, las neuronas sensoriales responsables de la transducción de estímulos dolorosos. El canal de rata y el canal humano se
20 han clonado en 1996 y 1998, respectivamente (Nature, 1996, 379: 257-262; Pain 1998 (Nov); 78 (2): 107-114). El canal $Na_{V1.8}$ era conocido anteriormente como SNS (específico de neurona sensorial) y PN3 (periférico nervioso de tipo 3). El canal $Na_{V1.8}$ es atípico porque muestra resistencia a los efectos bloqueantes de la toxina del pez globo tetrodotoxina, y se cree que es la base
25 de las corrientes de sodio controladas por voltaje lentas y resistentes a tetrodotoxina (TTX-R) registradas en neuronas ganglionares de raíz dorsal. El análogo molecular más cercano al canal $Na_{V1.8}$ es el canal $Na_{V1.5}$, que es el

canal de sodio cardiaco, con el que comparte aproximadamente un 60% de homología. El canal $Na_{V1.8}$ se expresa lo más fuertemente en las "células pequeñas" de los ganglios de raíz dorsal (DRG). Se cree que éstas son las células C- y A-delta, que son los supuestos nociceptores polimodales, o sensores de dolor. En condiciones normales, el canal $Na_{V1.8}$ no se expresa en ningún otro lugar que en subpoblaciones de neuronas DRG. Los canales $Na_{V1.8}$ se cree que contribuyen al proceso de sensibilización de los DRG y también a la hiperexcitabilidad debida a lesión nerviosa. La modulación inhibitoria de los canales $Na_{V1.8}$ está dirigida a reducir la excitabilidad de los nociceptores, evitando que contribuyan al proceso excitatorio.

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

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

Varios moduladores de canal de sodio son conocidos por utilizarse como anticonvulsivos o antidepresivos, tales como carbamazepina, amitriptilina, lamotrigina y riluzol, todos los cuales se dirigen a canales de

41

sodio sensibles a tetrodotoxina (TTX-S) cerebrales. Dichos agentes TTX-S sufren efectos secundarios limitantes de la dosis, incluyendo vértigo, ataxia y somnolencia, debido principalmente a la acción de los canales TTX-S en el cerebro.

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

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

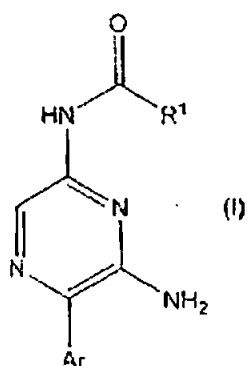
Por lo tanto, los derivados de pirazina de la presente invención son potencialmente útiles en el tratamiento de un amplio intervalo de trastornos,
25 particularmente dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, incluyendo dolor post-quirúrgico y tipos mixtos de dolor que implican vísceras, tracto gastrointestinal,

92

estructuras craneales, sistema musculoesquelético, columna vertebral, sistema urogenital, sistema cardiovascular y SNC, incluyendo dolor por cáncer, dolor de espalda y orofacial.

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

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

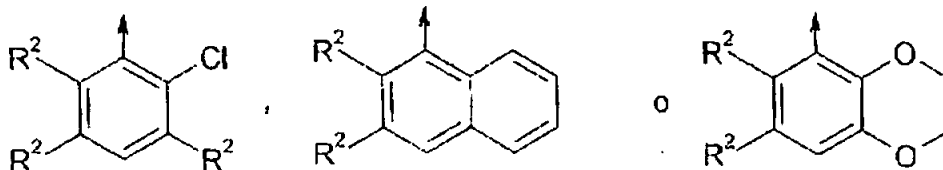


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que R^1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros que comprende (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno o (b) un átomo de oxígeno o azufre y 0; 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , aminoalquilo C_1-C_4 , amino, alquil C_1-C_4 -amino, di(alquil C_1-C_4)amino, alquil C_1-C_4 -aminoalquilo C_1-C_4 y di(alquil C_1-C_4)aminoalquilo C_1-C_4 ; con la condición de que R^1 no sea imidazolilo,

oxazolilo o 1,2,4-triazolilo;

Ar es



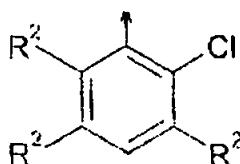
en las que → indica el punto de unión al anillo de pirazina; y

- 5 cada R² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, ciano y halo.

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

Los ejemplos específicos de R¹ incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo,
15 pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo (cada uno sustituido opcionalmente como se especifica anteriormente).

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



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

5 En un aspecto preferido (B), la invención proporciona un derivado de pirazina de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ar es como se define anteriormente, en su aspecto más amplio o en un aspecto preferido según (A); y R^1 es pirazolilo o isoxazolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 -
10 alquilo C_1-C_4 ; más preferiblemente, R^1 es pirazolilo o isoxazolilo, estando cada uno sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, etilo e isopropilo; los grupos R^1 preferidos individuales son 3-metilisoxazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, 5-isopropilisoxazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-4-ilo o 3-etil-5-metilisoxazol-4-ilo.

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

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

15

N-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

5 *N*-[6-amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

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

10 *N*-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-5-isopropilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida;

15 *N*-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-amino-5-(2-cloro-5-cianofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-etil-5-metilisoxazol-4-carboxamida;

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

N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida; y

25 *N*-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-5-isopropilisoxazol-4-carboxamida;

y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I), que son moduladores del canal Nav1.8,

up

son potencialmente útiles en el tratamiento de una serie de enfermedades. El tratamiento del dolor, particularmente dolor crónico, inflamatorio, neuropático, nociceptivo y visceral, es un uso preferido.

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

El dolor puede clasificarse generalmente como agudo o crónico. El dolor agudo empieza repentinamente y es de vida corta (habitualmente doce semanas o menos). Habitualmente está asociado a una causa específica tal como una lesión específica, y a menudo es punzante y grave. Es el tipo de dolor que puede aparecer después de lesiones específicas resultantes de cirugía, odontología, una distensión muscular o un esguince. El dolor agudo no da como resultado generalmente ninguna respuesta psicológica persistente. En contraposición, el dolor crónico es dolor a largo plazo.

típicamente persistente durante más de tres meses, y que conduce a problemas psicológicos y emocionales significativos. Los ejemplos comunes de dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome del túnel carpiano, dolor de
5 espalda, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor artrítico y dolor crónico postquirúrgico.

Cuando aparece una lesión sustancial en el tejido corporal, por enfermedad o traumatismo, se alteran las características de la activación nociceptora y hay una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de
10 la herida y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una sensación elevada de dolor. En dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles, al promover comportamientos protectores que pueden facilitar que tengan lugar procesos de reparación. La expectativa normal sería que la sensibilidad volviera a la normalidad una vez se cura la
15 herida. Sin embargo, en muchos estados crónicos de dolor, la hipersensibilidad excede con mucho la duración del proceso de curación y a menudo es debida a lesión del sistema nervioso. Esta lesión conduce a menudo a anomalías en las fibras nerviosas sensoriales asociadas a maladaptación y actividad aberrante (Woolf & Salter, 2000, Science, 288,
20 1765-1768).

El dolor clínico está presente cuando se exhiben entre los síntomas del paciente incomodidad y sensibilidad anormal. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Dichos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, urente o
25 pulsante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia- Meyer *et al.*, 1994, "Textbook of Pain", 13-44). Aunque los pacientes

46

que sufren diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y, por lo tanto, pueden requerir estrategias de tratamiento diferentes. El dolor puede dividirse, por lo tanto, en una serie de diferentes subtipos según la diferente patofisiología, incluyendo dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

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

articulaciones facetarias lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda puede resolverse naturalmente pero, en algunos pacientes en los que dura más de 12 semanas, se convierte en una afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

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

El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y

100

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

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral, que incluye dolor asociado a enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El dolor visceral es dolor asociado a las vísceras, que abarcan los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, bazo y parte del sistema

101

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

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

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor resultante de trastornos musculoesqueléticos, incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatóides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glicogenólisis, polimiositis y miomiositis;
- dolor cardíaco y vascular, incluyendo dolor causado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma e isquemia de músculo esquelético;
- dolor de cabeza tal como migraña (incluyendo migraña con aura y migraña sin aura), dolor de cabeza en racimo, dolor de cabeza de tipo tensión, dolor de cabeza mixto y dolor de cabeza asociado a trastornos vasculares; y

102

- dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor ótico, síndrome de la boca ardiente y dolor temporomandibular miofascial.

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

- 5 La invención se refiere también al uso terapéutico de los derivados de pirazina de fórmula (I) como agentes para tratar o aliviar los síntomas de trastornos neurodegenerativos. Dichos trastornos neurodegenerativos incluyen, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica. La presente
- 10 invención cubre también el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos denominados lesión cerebral aguda. Estos incluyen, pero sin limitación: apoplejía, traumatismo craneal y asfixia. Apoplejía designa una enfermedad vascular cerebral y puede designarse también como un accidente cerebrovascular (ACV), e incluye apoplejía tromboembólica aguda. La
- 15 apoplejía incluye tanto isquemia focal como global. Se incluyen también ataques isquémicos cerebrales transitorios y otros problemas vasculares cerebrales acompañados de isquemia cerebral. Estos trastornos vasculares pueden aparecer en un paciente que experimente endarterectomía carótida específicamente, u otros procedimientos quirúrgicos cerebrovasculares o
- 20 vasculares en general, o procedimientos de diagnóstico vascular, incluyendo angiografía cerebral y similares. Otros incidentes son traumatismo craneal, traumatismo de la médula espinal o lesión por anoxia general, hipoxia, hipoglucemia, hipotensión, así como lesiones similares observadas durante procedimientos de embolización, hiperfusión e hipoxia. La presente invención
- 25 sería útil en una serie de incidentes, por ejemplo, durante cirugía de derivación cardíaca, en incidentes de hemorragia intracraneal, en asfixia perinatal, en parada cardíaca y en estado epiléptico.

103

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

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

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, 10 camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naitilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/ 15 dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, 20 meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc

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

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth, 25 (Wiley-VCH, 2002).

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

104

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

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

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

105

("punto de fusión").

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

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

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

Se incluyen también en el alcance de la invención complejos multicomponente (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente distinto están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen

clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y cocristales. Estos últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí mediante interacciones no covalentes, pero podrían ser también un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse mediante cristalización en estado fundido, mediante recristalización con disolventes o mediante trituración física conjunta de los componentes, véase Chem. Commun. 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M.J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de los complejos multicomponente, véase J. Pharm. Sci. 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (agosto de 1975).

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

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

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

Como se indica, los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I) están también dentro del alcance de la invención. Por tanto, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna
10 actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se designan como "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Prodrugs as Novel Delivery
15 Systems", vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos según la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de
20 fórmula (I) por ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" como se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos según la invención incluyen cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primario o
25 secundario ($-NH_2$ o $-NHR$, en la que $R \neq H$), una amida de la misma, por ejemplo, un compuesto en el que, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (I) está/están

108

reemplazado(s) por alcanoilo C₁-C₁₀.

Pueden encontrarse ejemplos de grupos de reemplazo adicionales según los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias anteriormente citadas.

- 5 Además, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

Se incluyen también dentro del alcance de la invención metabolitos de compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos según la
10 invención incluyen:

- (i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);
- (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxilo del mismo ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);
- 15 (iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$);
- (iv) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$).

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de
20 carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, puede aparecer isomería tautomérica ("tautomería"). Ésta puede tomar la forma de la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se entiende que un solo
25 compuesto puede exhibir más de un tipo de isomería. Se incluyen dentro del alcance de la presente invención todos los estereoisómeros y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que

exhiben más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. Se incluyen también sales de adición de ácido o base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

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

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

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

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

110

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

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

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

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

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

La sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio,

concretamente ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto puede preferirse en algunas circunstancias.

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

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

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen
15 aquellos en que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , acetona- d_6 , DMSO-d_6 .

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

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

Los compuestos de la invención pretendidos para uso farmacéutico

492

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

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

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

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

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen

peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

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

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

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

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

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente

115

85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente a la corriente sanguínea, al músculo o a un órgano interno. Los

117

medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja
5 (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

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

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

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

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

115

microesferas de ácido poli(dl-láctico-co-glucónico) (PGLA) cargadas con fármaco.

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía intranasal o mediante inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, en forma de una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco, en forma de un pulverizador en aerosol a partir de un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que utiliza la electrohrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el

119

uso de un propelente adecuado tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o en forma de gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

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

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

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

Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que utiliza la electrohrodinámica para producir una niebla fina puede contener de

120

1 μg a 20 mg del compuesto de la invención por operación, y el volumen de
operación puede variar de 1 μl a 100 μl . Una formulación típica puede
comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y
cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden utilizarse en lugar
5 de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

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

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

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

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

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

221

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

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

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

Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se encuentran generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden utilizarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la

122

ciclodextrina puede utilizarse como aditivo auxiliar, concretamente como vehículo, diluyente o solubilizante. Las más habitualmente utilizadas con estos fines son alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional nº WO 91/11172, WO 5 94/02518 y WO 98/55148.

Para administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,1 mg a 1.000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y, a discreción del 10 médico, puede caer fuera del intervalo típico dado en la presente memoria.

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

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

Un modulador del canal $Na_{V1.8}$ puede combinarse útilmente con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos 20 farmacológicamente activos distintos, particularmente en el tratamiento del dolor. Por ejemplo, puede administrarse un modulador del canal $Na_{V1.8}$, particularmente un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente, simultánea, secuencial o separadamente en combinación con uno o más 25 agentes seleccionados de:

- un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo,

123

cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;

- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina,
5 diclofenaco, diflusinal, etodolac, fenbufén, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepiraco;
- 10 • un barbiturato sedante, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamital o tiopental;
- una benzodiazepina que tiene acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam,
15 oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H₁ que tiene acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- 20 • un relajante de músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodo, cloroxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- un antagonista de receptor de NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-*N*-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-*N*-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-
25 4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel, incluyendo un antagonista de NR2B,

124

por ejemplo, ifenprodil, traxoprodil o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona;

- un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquiquinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, ($\alpha R, 9R$)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridin-6,13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
- un analgésico de alquitrán de carbón, en particular paracetamol;
- un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonopiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida,

125

balaperidona, palindor, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotán;

- un agonista (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) de receptor vainilloide;
- 5 • un beta-adrenérgico tal como propanalol;
- un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticosteroide tal como dexametasona;
- un agonista o antagonista de receptor de 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptano, sumatriptano, naratriptano,
- 10 zolmitriptano o rizatriptano;
- un antagonista de receptor 5-HT_{2A} tal como (R)-(+)-alfa-(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
- un analgésico colinérgico (nicotínico) tal como isproniclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-
- 15 azetidiniometoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- Tramadol®;
- un inhibidor de PDEV tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazínilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-
- 20 6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafilo), 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidini)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-
- d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-
- 25 azetidini)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-

126

(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-*N*-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;

- un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)-(3-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-5-metilheptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico, (2*S*,4*S*)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2*S*,4*S*)-4-(3-fluorobencil)prolina, ácido [(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, ácido (3*S*,4*S*)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3*R*,4*R*,5*R*)-3-amino-4,5-dimetilheptanoico y ácido (3*R*,4*R*,5*R*)-3-amino-4,5-dimetiloctanoico;
- un cannabinoide;
- un antagonista de receptor de subtipo 1 de glutamato metabotrópico (mGluR1);
- un inhibidor de la recaptación de serotonina tal como sertralina, el metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina) tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, el metabolito de bupropión hidroxibupropión,

127

nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;

- un inhibidor dual de la recaptación de serotonina-noradrenalina tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, 5 clomipramina, el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
- un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-4,4-dioxo-10 L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-15 hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina o disulfuro de guanidinoetilo;
- un inhibidor de acetilcolinesterasa tal como donepezilo;
- 20 • un antagonista de prostaglandina E₂ de subtipo 4 (EP4) tal como N-[[[2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil]amino]carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofeno)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
- un antagonista de leucotrieno B₄ tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-25 hidroxicroman-7-il)ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]valérico (ONO-4057) o DPC-11870;

128

- un inhibidor de 5-lipooxigenasa tal como zileutón, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoximetil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138) o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504);
- un bloqueante de canal de sodio tal como lidocaína;
- 5 • un antagonista de 5-HT₃ tal como ondansetrón;

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

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

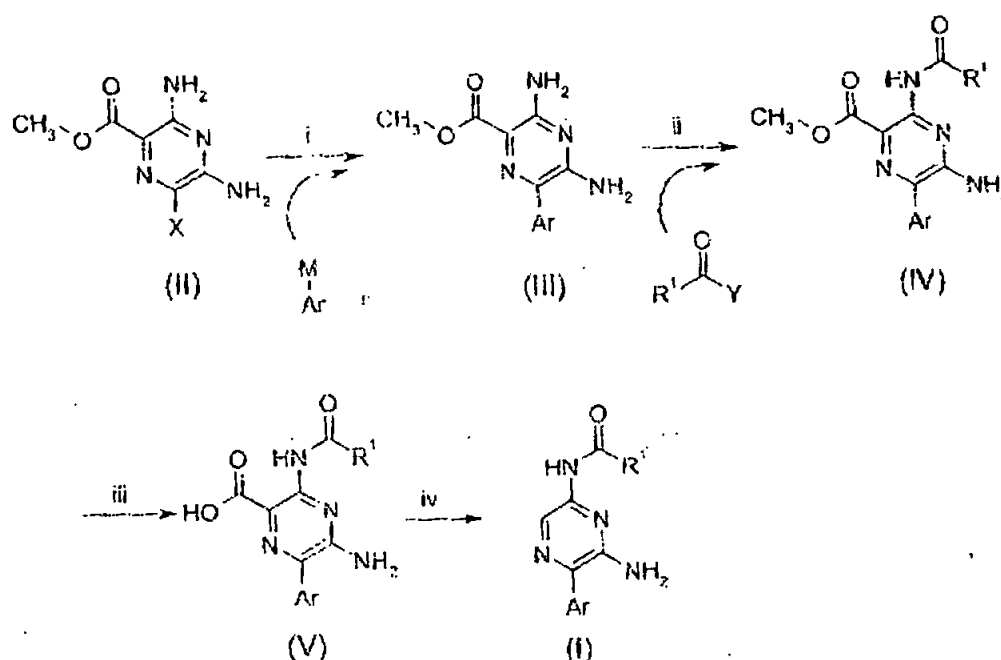
El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral; para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar
25 al cumplimiento,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

Todos los derivados de pirazina de fórmula (I) pueden prepararse

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

En los siguientes procedimientos generales, Ar y R¹ son como se definen anteriormente para un derivado de pirazina de fórmula (I), a menos que se indique otra cosa. Cuando se dan las relaciones de disolventes, las relaciones son en volumen.

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



Esquema 1

M es un grupo metal o boro opcionalmente sustituido adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado tales como un trialquilestannano,

dihidroxiborano, dialcoxiborano o halocinc.

X es un grupo adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado, típicamente Cl, Br o I.

Y es un grupo saliente adecuado, típicamente Cl.

- 5 Los compuestos de fórmula (II) están comercialmente disponibles, en el caso del derivado clorado, o son conocidos en la bibliografía (J. Med. Chem. 1967, 10 (1), 66-75).

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) mediante la etapa de procedimiento (i), una
10 reacción de acoplamiento cruzado con ArM en presencia de un sistema catalizador adecuado (por ejemplo, paladio o níquel) y base. Se utilizan típicamente las condiciones "Suzuki", que comprenden 1,2-3 equivalentes de ácido bórico, base y 0,01-0,25 equivalentes de un catalizador de paladio con ligandos basados en fosfina en un disolvente orgánico a una temperatura de
15 50°C a 100°C. Las condiciones preferidas comprenden 2 equivalentes de ácido bórico, 1 equivalente de Cs_2CO_3 y 0,1 equivalentes de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en 1,4-dioxano/agua 2:1 a 80°C.

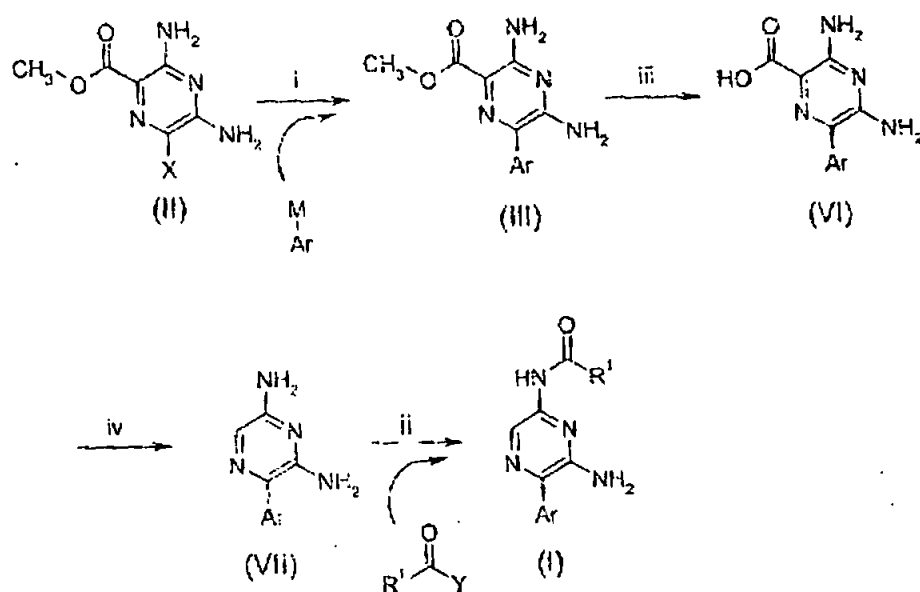
Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III) según la etapa de procedimiento (ii), un
20 acoplamiento de tipo amida utilizando un cloruro de ácido o un ácido carboxílico activado mediante un agente adecuado, opcionalmente en presencia de un catalizador, en un disolvente adecuado. Las condiciones típicas comprenden cloruro de ácido y una amina de fórmula (III), con un exceso de base orgánica adecuada tal como Et_3N , lutidina o piridina en un
25 disolvente adecuado, a una temperatura desde temperatura ambiente a 80°C. Las condiciones preferidas comprenden 1,5 equivalentes de cloruro de ácido en piridina a 60°C, o 1,5 equivalentes de lutidina en acetonitrilo a temperatura

ambiente.

- Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV) según la etapa de procedimiento (iii), una reacción de hidrólisis de éster en condiciones básicas o ácidas. Las condiciones típicas son mediadas por base, utilizando una base de metal alcalino tal como LiOH, NaOH, KOH o K_2CO_3 en presencia de agua y un disolvente adecuado, a una temperatura desde temperatura ambiente a 100°C. Las condiciones preferidas comprenden 3 equivalentes de LiOH·H₂O en CH₃OH/H₂O 3:1 a 75°C.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V) mediante descarboxilación en condiciones básicas o ácidas, requiriendo una temperatura de 50°C a 150°C (etapa de procedimiento (iv)). Las condiciones típicas comprenden un exceso de ácido acuoso en un disolvente orgánico adecuado a una temperatura de 50°C a
- 15 100°C. Preferiblemente, la etapa de descarboxilación se lleva a cabo a reflujo en HCl acuoso 1 N/1,4-dioxano 2:1.

Según un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VII) como se ilustra en el esquema 2.

132



Esquema 2

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

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

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

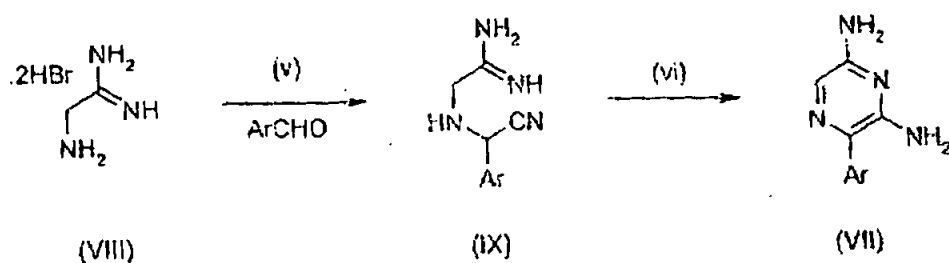
10 Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VI) mediante descarboxilación según la etapa de procedimiento (iv) como se describe anteriormente para el esquema 1.

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

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse también según un

133

tercer procedimiento como se describe en el documento WO-A 98/3817 (esquema 3)



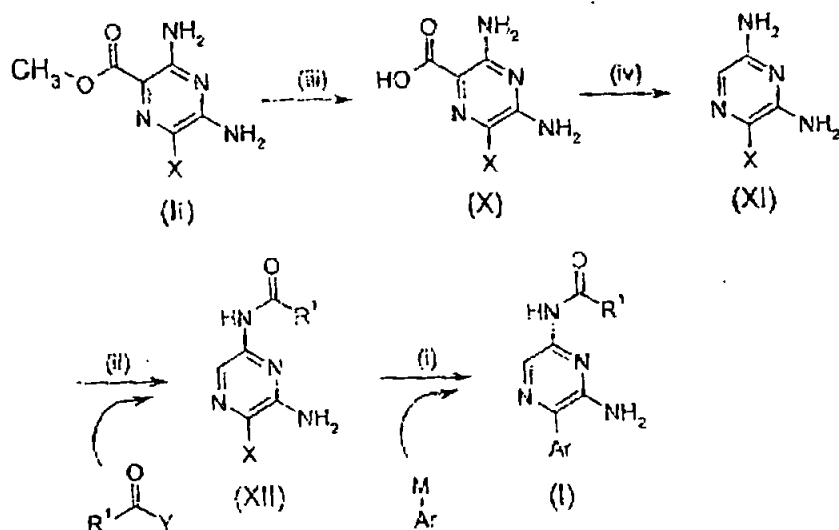
Esquema 3

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

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

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

15



Esquema 4

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

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

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

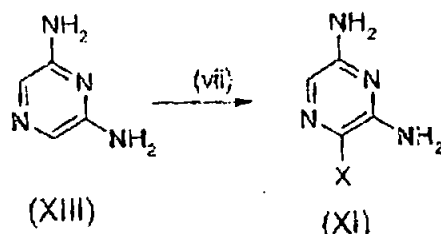
10 Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse a partir de
compuestos de fórmula (XI) mediante una reacción de acoplamiento de tipo
amida según la etapa de procedimiento (ii) como se describe anteriormente
para el esquema 1.

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

Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse como alternativa a

135

partir de compuestos de fórmula (XIII) como se ilustra en el esquema 5.



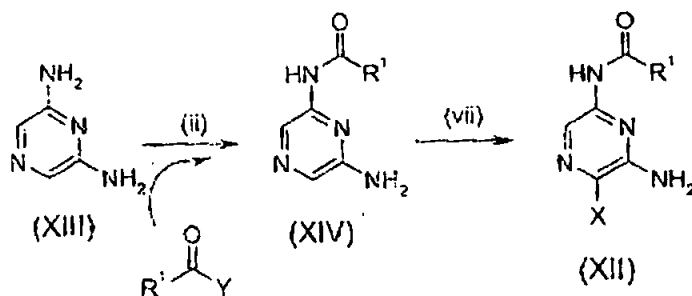
Esquema 5

en el que X es un átomo de halógeno.

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

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

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



Esquema 6

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

N26

X es un átomo de halógeno.

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

5 1.

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

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

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

Cuando se preparan derivados de pirazina de fórmula (I) según la
25 invención, está abierto a un experto en la técnica seleccionar rutinariamente la forma de los compuestos intermedios que proporciona la mejor combinación de rasgos con este fin. Dichos rasgos incluyen punto de fusión, solubilidad,

37

procesabilidad y rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto puede purificarse en el aislamiento.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos representativos.

- 5 Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H (RMN) fueron en todos los casos consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano utilizando abreviaturas convencionales para designar los picos principales: por ejemplo, s: singlete, d: doblete; t: triplete; c:
- 10 cuartete; m: multiplete; a: ancho. Los espectros de masas (EM) se registraron utilizando ionización por electropulverización (IEP) o ionización química a presión atmosférica (IQPA). Se han utilizado las siguientes abreviaturas para disolventes comunes: CDCl_3 : deuterocloroformo; DMSO-d_6 : deuterodimetilsulfóxido; CD_3OD : deuterometanol; THF: tetrahidrofurano.
- 15 CLEM indica cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (T_R = tiempo de retención). Cuando se dan las relaciones de disolventes, las relaciones están en volumen.

- Ciertos compuestos de los ejemplos y preparaciones se purificaron utilizando cromatografía líquida de alta resolución preparativa automatizada
- 20 (HPLC). Las condiciones de HPLC en fase inversa fueron en sistemas FractionLynx. Se sometieron las muestras disueltas en 1 ml de DMSO. Dependiendo de la naturaleza de los compuestos y de los resultados de un preanálisis, se realizó la purificación en condiciones ácidas o básicas a temperatura ambiente. Se llevaron a cabo operaciones ácidas en una columna
- 25 Sunfire Prep C18 OBD (19 x 50 mm, 5 μm), se llevaron a cabo operaciones básicas en una Xterra Prep MS C18 (19 x 50 mm, 5 μm), ambas de Waters. Se utilizó un caudal de 18 ml/min con una fase móvil A: agua + 0,1% (v/v) de

modificador y B: acetonitrilo + 0,1% (v/v) de modificador. Para las operaciones ácidas, el modificador fue ácido fórmico, para las operaciones básicas, el modificador fue dietilamina. Una bomba LC binaria Waters 2525 suministró una fase móvil con una composición de 5% de B durante 1 min, después se
5 operó de 5% a 98% de B durante 6 min, seguido de una parada de 2 min a 98% de B. Se consiguió la detección utilizando un detector de absorbancia de longitud de onda dual 2487 de Waters fijado a 225 nm, seguido en serie por un detector PL-ELS 2100 de Polymer Labs y un espectrómetro de masas ZQ 2000 de 4 vías MUX de Waters en paralelo. Se fijó el PL 2100 ELSD a 30°C
10 con 1,6 l/min de suministro de nitrógeno. Se ajustó el ZQ MS de Waters a los siguientes parámetros:

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

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

Gas de desolvatación: 600 l/h,

15 Temperatura fuente: 120°C,

Intervalo de barrido: 150-900 Da.

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

Se realizó el análisis de control de calidad utilizando un procedimiento de CLEM ortogonal al procedimiento preparativo. Se llevaron a cabo las
20 operaciones ácidas en una Sunfire C18 (4,6 x 50 mm, 5 µm), las operaciones básicas se llevaron a cabo en una Xterra C18 (4,6 mm x 50 mm, 5 µm), ambas de Waters. Se utilizó un caudal de 1,5 ml/min con una fase móvil A: agua + 0,1% (v/v) de modificador y B: acetonitrilo + 0,1% (v/v) de modificador. Para operaciones ácidas, el modificador fue ácido fórmico, para operaciones
25 básicas el modificador fue dietilamina. Una bomba LC binaria 1525 de Waters operó un gradiente de elución de 5% a 95% de B durante 3 min, seguido de 1 min de detención a 95% de B. Se consiguió la detección utilizando un detector

MUX UV 2488 de Waters fijado a 225 nm seguido en serie por un detector PL-ELS 2100 de Polymer Labs y un espectrómetro de masas ZQ 2000 de 4 vías MUX de Waters en paralelo. Se fijó el PL 2100 ELSD a 30°C con 1,6 l/min de suministro de nitrógeno. Se ajustó el ZQ MS de Waters a los siguientes

5 parámetros:

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

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

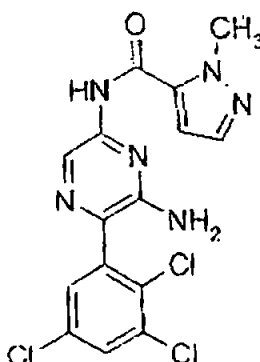
Gas de desolvatación: 800 l/h,

Temp. fuente: 150°C,

10 Intervalo de barrido: 160-900 Da.

Ejemplo 1

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



15

PROCEDIMIENTO A

Se combinó N-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (preparación 2, 0,05 g, 0,198 mmol) con ácido 2,3,5-triclorobencenobórico (0,062 g, 0,28 mmol), carbonato de cesio (0,045 g, 0,14 mmol) y tetraquistrifenilfosfinapaladio (0,016 g, 0,014 mmol), y se suspendieron en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). Se calentó

20

A20

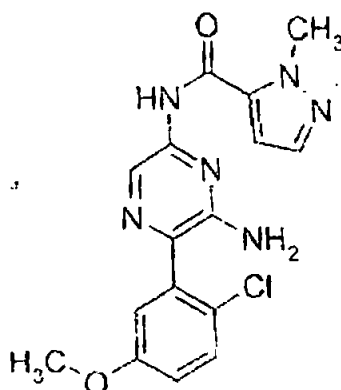
la reacción a 75°C durante 5 horas y se añadieron alícuotas adicionales de carbonato de cesio (0,04 g) y tetraquistrifenilfosfinapaladio (0,01 g). Después de 1 hora adicional a 75°C, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo, se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:heptano 1:1, proporcionando el producto en forma de un sólido blanquecino (30 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆): 4,09 (s, 3H), 6,13 (s a, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,50-7,51 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,60 (s a, 1H).

EM m/z 397 [MH]⁺.

Ejemplo 2

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



7 ml de cloruro de oxalilo seguidos de 1 gota de dimetilformamida, y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la reacción a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano. Se disolvió el residuo en CH₃CN (20 ml) y se añadió a una solución de la 3-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 6, 9,0 g, 35,9 mmol) y lutidina (5,2 ml, 46,7 mmol) en CH₃CN (100 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas antes de concentrar a vacío. Se recogió el residuo con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con 100 ml de agua. Se recogió la fase orgánica y se lavó de nuevo con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, antes de secar sobre MgSO₄ y concentrar a vacío, proporcionando una goma pegajosa. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:heptano 2:1, proporcionando el producto en forma de un sólido blanco.

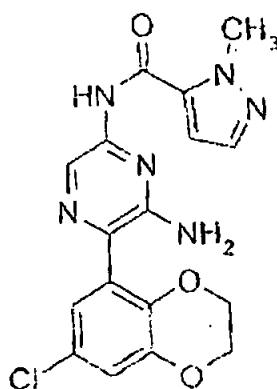
¹H-RMN (DMSO-d₆): 3,8 (3H, s), 4,1 (3H, s), 5,85 (2H, s a), 6,95 (1H, m), 7,05 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,5 (1H, m), 8,55 (1H, s).

CLEM, T_R = 3,35 min.

EM m/z: 359 [MH]⁺.

Ejemplo 3

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



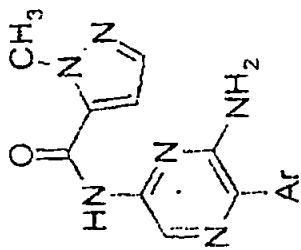
PROCEDIMIENTO C

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

CLEM, T_R = 3,14 min.

15 EM m/z: 388 [MH]⁺.

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



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

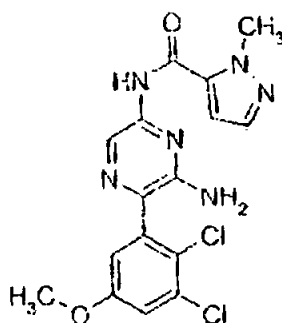
Nº de ej.	Ar	Nombre	Datos	Información de la preparación
4	2-cloro-5-fluorofenilo	N-[6-amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	CLEM T _R = 2,92 min EM m/z: 347 [MH] ⁺	Procedimiento A utilizando N-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (preparación 2) y ácido 2-cloro-5-fluorofenilbórico
5	2,3-diclorofenilo	N-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	EM m/z: 363 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (CDCl ₃): 4,25 (s, 3H), 4,45 (s a, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 8,04 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H)	Procedimiento A utilizando N-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (preparación 2) y 1,5 equivalentes de ácido 2,3-diclorofenilbórico, 1 equivalente de carbonato de cesio y 0,1 equivalentes de tetraquis(trifenilfosfina)paladio

6	2,5-dicloro-3-metoxifenilo	N-[6-amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	EM m/z 393 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (CDCl ₃): 3,93 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 4,43 (s a, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,98 (s a, 1H), 8,97 (s, 1H)	Procedimiento A utilizando N-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (preparación 2), 2-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (preparación 20), 1 equivalente de carbonato de cesio y 0,1 equivalentes de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio
7	2,5-diclorofenilo	N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (también conocida como [6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]amida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico)	EM m/z: 363 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 4,10 (s, 3H), 6,00 (s a, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,50-7,60 (m, 4H), 8,60 (s, 1H), 10,60 (s a, 1H)	Procedimiento A, utilizando N-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (preparación 2) y ácido 2,5-diclorofenilbórico

1485

8	2-cloro-3-metoxifenilo	N-[6-amino-5-(2-cloro-3-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	EM m/z: 359 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (CDCl ₃): 3,97 (s, 3H), 4,26 (s, 3H), 4,47 (s a, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,99 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H)	Procedimiento B, utilizando 3-(2-cloro-3-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 15), 1,15 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico
9	2,3-dicloro-6-metoxifenilo	N-[6-amino-5-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	EM m/z: 394 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (CDCl ₃): 3,76 (s, 3H), 4,25 (s, 3H), 4,35 (s a, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,01 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H)	Procedimiento B, utilizando 3-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 14), 1,2 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

10	2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilo	N-[6-amino-5-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	CLEM $T_R = 2,67$ min EM m/z: 397 [MH] ⁺	Procedimiento A: utilizando N-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (preparación 2) y ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)bencenobórico. Calentado a 80°C durante 3 horas
11	2-cloro-5-cianofenilo	N-[6-amino-5-(2-cloro-5-cianofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	CLEM, $T_R = 2,31$ min EM EN+: 354, EN-: 352	Procedimiento A, utilizando N-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (preparación 2) y ácido 2-cloro-5-cianofenilbórico. Calentado a 80°C durante 3 horas.

Ejemplo 12N-[6-Amino-5-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

5 Se combinó *N*-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (preparación 2, 0,1 g, 0,396 mmol) con 2-(2,3-dicloro-5-metoxifenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (preparación 18) (0,156 g, 0,515 mmol), carbonato de cesio (0,129 g, 0,396 mmol) y tetraquistrifenilfosfinapaladio (0,046 g, 0,04 mmol) y se suspendió en una

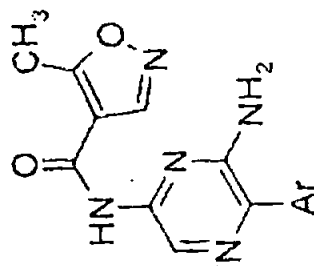
10 mezcla de 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml). Se calentó la reacción a 80°C durante 5 horas. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre una solución acuosa de carbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo (20 ml), se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía

15 en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:heptano 2:3 a 1:1, proporcionando el producto en forma de un sólido blanquecino (72 mg).

EM m/z: 393 [MH]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃): 3,80 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 4,43 (s a, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,05 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H).

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:

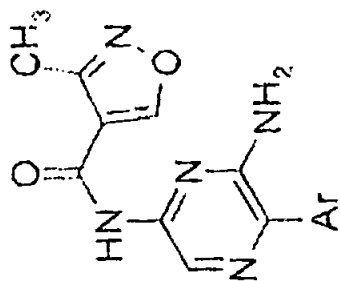


mediante procedimientos análogos a los procedimientos A y B, como se describe anteriormente para los ejemplos 1 y 2. A menos que se observe otra cosa, los detalles de la preparación son como se describen para el procedimiento designado.

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

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

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



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

Nº de Ar	Nombre	Datos	Información de la preparación
j.			
16	2-clorofenilo	EM m/z: 330 [MH]⁺ ¹H-RMN (CDCl₃): 2,6 (s, 3H), 4,5 (s a, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,9 (s a, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,0 (s, 1H)	Procedimiento A, utilizando N-(6-amino-5-clorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida (preparación 3), 1,1 equivalentes de ácido 2-clorofenilbórico, 1,2 equivalentes de carbonato de cesio y 0,05 equivalentes de Pd(PPh₃)₄ Calentado durante 1 hora a 80°C

152

17	2,3-diclorofenilo	N-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	EM m/z 364 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (CDCl ₃): 2,6 (s, 3H), 4,5 (s a, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,6 (m, 1H), 8,0 (s a, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,0 (s, 1H)	Procedimiento A, utilizando N-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (preparación 3), equivalentes de ácido 2,3-diclorofenilbórico, 1,5 equivalentes de carbonato de cesio, 0,2 equivalentes de Pd(PPh ₃) ₄ . Calentado durante 1 hora a 80°C
18	2,3,5-triclorofenilo	N-[6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida (también conocida como [6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]amida del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico)	EM m/z: 398 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 2,42 (s, 3H), 6,15 (s a, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,69 (s a, 1H)	Procedimiento A, utilizando N-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (preparación 3) y ácido 2,3,5-triclorofenilbórico.

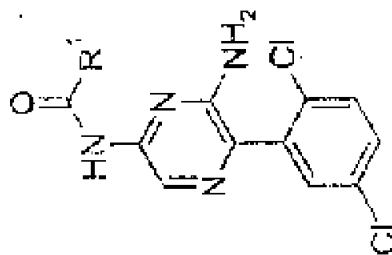
153

19	1-naftilo	N-[6-amino-5-(1-naftil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida (también conocida como (6-amino-5-naftalen-1-ilpirazin-2-il)amida del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico)	EM m/z: 346 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 2,50 (s, 3H), 5,70 (s a, 2H), 7,40-7,60 (m, 5H), 8,00 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,60 (s, 1H) CLEM, T _R = 2,86 min	Procedimiento A, utilizando N-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (preparación 3) y ácido 1-naftalenbórico
20	2,5-diclorofenilo	N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida (también conocida como [6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]amida del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico)	EM m/z: 366 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 2,40 (s, 3H), 6,00 (s a, 2H), 7,50-7,60 (m, 3H), 8,60 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 10,65 (s a, 1H)	Procedimiento A, utilizando N-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (preparación 3) y ácido 2,5-diclorofenilbórico

TSU

21	7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo	N-[6-amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	CLEM, $T_R = 3,21$ min EM m/z: 388 [MH] ⁺	Procedimiento C, utilizando 3-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2,6-diamina (preparación 13) y ácido 3-metil-4-isoxazolcarboxílico
----	---	--	---	--

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



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

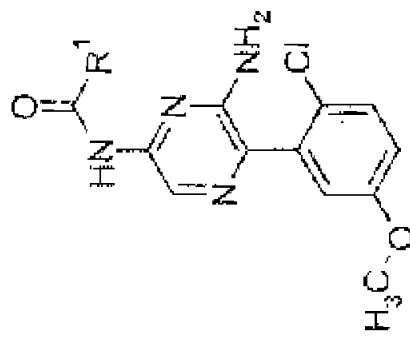
195

Nº de ej.	R'	Nombre	Datos	Información de la preparación
22	isoxazol-3-ilo	N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]isoxazol-3-carboxamida	CLEM $T_R = 3,77$ min EM m/z : 350 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido 3-isoxazolcarboxílico, 1,5 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido
23	4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilo	N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	EM m/z 363 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (CD ₃ OD): 2,4 (3H, s), 7,4-7,6 (3H, m), 8,75 (1H, s) CLEM $T_R = 2,56$ min	Procedimiento C, utilizando ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Cloruro de ácido preparado utilizando cloruro de tionilo puro a 70°C
24	5-metilisoxazol-4-ilo	N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R = 2,28$ min EM m/z : 364 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico. Agitado durante 1 hora

156

25	1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-ilo	N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida	CLEM $T_R = 2,82$ min EM $m/z = 407$ [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido metoxietil)-1H-pirazol-5-carboxílico (preparación 29)	1-(2-
26	isoxazolil-4-ilo	N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]isoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R = 2,80$ min EM $m/z = 350$ [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando isoxazolcarboxílico	4-
27	1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-ilo	N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida	CLEM $T_R = 2,83$ min EM $m/z = 407$ [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido metoxietil)-1H-pirazol-3-carboxílico (preparación 30)	1-(2-

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



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

258

Nº de ej.	R'	Nombre	Datos	Información de la preparación
28	3-metilisoxazol-4-ilo	N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R = 3,46$ min EM $m/z: 360$ [MH] ⁺	Procedimiento C utilizando 1,5 equivalentes de cloruro de ácido, preparado a partir de ácido 3-metil-4-isoxazolcarboxílico
29	4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilo	N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	CLEM $T_R = 2,63$ min EM $m/z: 360$ [MH] ⁺	Procedimiento C utilizando ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Se prepara el cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo puro a 70°C. Se deja la formación de enlace amida durante 2 horas después a temperatura ambiente durante una noche. Se añade otro equivalente de cloruro de ácido y se deja la reacción durante 4 días

30	5-isopropil- isoxazol-4-ilo	N-[6-amino-5-(2-cloro-5- metoxifenil)pirazin-2-il]-5- isopropilisoxazol-4- carboxamida	CLEM $T_R = 3,40$ min EM m/z: 388 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido 5- isopropilisoxazol-4-carboxílico. Se deja la formación de cloruro de ácido durant 1 hora
31	3-etil-5- metilisoxazol-4- ilo	N-[6-amino-5-(2-cloro-5- metoxifenil)pirazin-2-il]-3-etil- 5-metilisoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R = 2,15$ min EM m/z: 388 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido 3-etil-5- metilisoxazol-4-carboxílico. Se prepara el cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo a 60°C durante una noche
32	isoxazol-5-ilo	N-[6-amino-5-(2-cloro-5- metoxifenil)pirazin-2- il]isoxazol-5-carboxamida	CLEM $T_R = 2,66$ min EM m/z: 346 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido isoxazol-5-carboxílico
33	isoxazol-4-ilo	N-[6-amino-5-(2-cloro-5- metoxifenil)pirazin-2- il]isoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R = 2,93$ min EM m/z: 345 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4- isoxazolcarboxílico

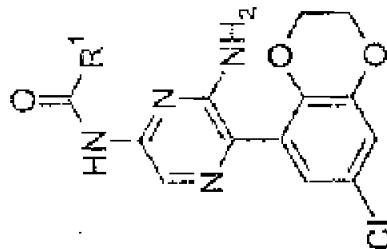
260

34	1-(2-metoxietil)- 1H-pirazol-5-ilo	N-[6-amino-5-(2-cloro-5- metoxifenil)pirazin-2-il]-1-(2- metoxietil)-1H-pirazol-5- carboxamida	CLEM $T_R = 2,98$ min EM m/z: 402 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido 1-(2- metoxietil)-1H-pirazol-5-carboxílico (preparación 29)
35	1-(2-metoxietil)- 1H-pirazol-3-ilo	N-[6-amino-5-(2-cloro-5- metoxifenil)pirazin-2-il]-1-(2- metoxietil)-1H-pirazol-3- carboxamida	CLEM $T_R = 2,63$ min EM m/z: 403 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido 1-(2- metoxietil)-1H-pirazol-3-carboxílico (preparación 30)
36	3,5- dimetilisoxazol- 4-ilo	N-[6-amino-5-(2-cloro-5- metoxifenil)pirazin-2-il]-3,5- dimetilisoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R = 4,3$ min EM m/z: 374 [MH] ⁺	Procedimiento C, utilizando ácido 3,5- dimetilisoxazol-4-carboxílico
37	isoxazol-3-ilo	N-[6-amino-5-(2-cloro-5- metoxifenil)pirazin-2- il]isoxazol-3-carboxamida	CLEM $T_R = 3,48$ min EM, m/z: 346 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando 1,5- equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-isoxazolcarboxílico

261

38	5-propilisoxazol-4-ilo <i>N</i>-(6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il)-5-propilisoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R = 2,72$ min EM m/z 386 [MH]⁺	Procedimiento B, utilizando ácido 5-propil-4-isoxazolcarboxílico. Se deja la formación de cloruro de ácido durante 1 hora
----	---	---	---

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



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

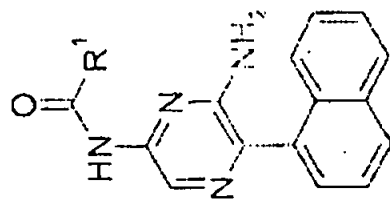
Nº de ej.	R ¹	Nombre	Datos	Información de la preparación
39	5-metilisoxazol-4-ilo	N-[6-amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	EM m/z: 388 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 2,7 (3H, s), 4,25 (4H, m), 5,9 (2H, s a), 6,85 (1H, s), 7,0 (1H, s), 8,6 (1H, s), 9,2 (1H, s), 10,5 (1H, s a) CLEM T _R = 2,74 min	Procedimiento B, utilizando 1,5 equivalentes de lutidina y 1 equivalente de cloruro de ácido 5-preparado a partir de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico
40	isoxazol-5-ilo	N-[6-amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2-il]isoxazol-5-carboxamida	CLEM T _R = 2,82 min EM m/z: 374 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido isoxazol-5-carboxílico

103

41	4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilo	N-[6-amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	CLEM $T_R = 3,10$ min EM m/z: 389 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Se prepara el cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo puro a 70°C
42	isoxazol-4-ilo	N-[6-amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2-il]isoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R = 3,11$ min EM m/z: 374 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido 4-isoxazolcarboxílico
43	isoxazol-3-ilo	N-[6-amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2-il]isoxazol-3-carboxamida	CLEM $T_R = 3,07$ min EM m/z: 373 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido 3-isoxazolcarboxílico

164

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



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

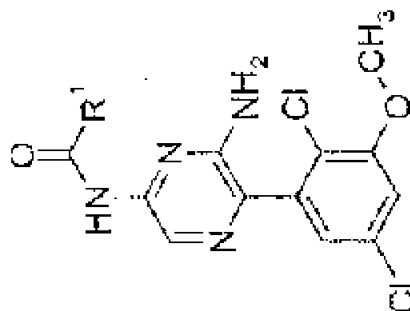
165

Nº de ej.	R'	Nombre	Datos	Información de la preparación
44	4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilo	N-[6-amino-5-(1-naftil)pirazin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	CLEM $T_R = 2,76$ min EM m/z 346 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Se preparó el cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo puro a 70°C. Se dejó la formación de enlace amida durante 4 días
45	isoxazol-3-ilo	N-[6-amino-5-(1-naftil)pirazin-2-il]isoxazol-3-carboxamida	CLEM $T_R = 3,65$ min EM m/z 332 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido 3-isoxazolcarboxílico

166

46	1-metil-1H-pirazol-5-ilo	N-[6-amino-5-(1-naftil)pirazin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	EM m/z: 345 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 4,1 (s, 3H), 5,7 (s a, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (s, 1H). CLEM T _R = 2,72 min	Procedimiento C, utilizando ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico
----	--------------------------	---	---	--

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



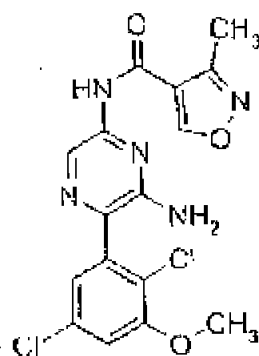
106

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

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

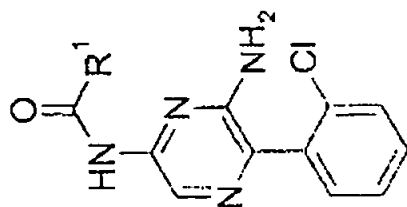
169

166

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

- 5 Se añadió cloruro de oxalilo (515 μ l, 5,90 mmol) a una suspensión densa de ácido 3-metil-4-isoxazolcarboxílico (500 mg, 3,93 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadió una gota de dimetilformamida y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrar a vacío y destilar azeotrópicamente con diclorometano. Se disolvió el residuo en CH_3CN (3,93
- 10 ml), proporcionando una solución 1 M. Se añadió la solución 1 M del cloruro de ácido resultante (0,526 ml, 0,526 mmol) a una solución de 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 9, 0,15 g, 0,526 mmol) y lutidina (89 μ l, 0,787 mmol) en CH_3CN (10 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 días antes de concentrar a vacío. Se recogió el residuo
- 15 con 10 ml de diclorometano, se lavó con 5 ml de agua y se separaron las dos fases utilizando un cartucho de separación de fases. Se concentró la fase orgánica a vacío, proporcionando un sólido cremoso. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:heptano 1:1, proporcionando 62 mg del producto del título en forma de un
- 20 sólido/espuma blanco.

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



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

3/20

Nº de ej.	R'	Nombre	Datos	Información de la preparación
50	5-metilisoxazol-4-ilo	N-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R = 3,00$ min EM m/z : 330 $[MH]^+$	Procedimiento B, utilizando 3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 10) y ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico. Se dejó la formación de cloruro de ácido durante 1 hora
51	5-isopropilisoxazol-4-ilo	N-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-5-isopropilisoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R = 3,17$ min EM m/z : 358 $[MH]^+$	Procedimiento B, utilizando 3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 10) y ácido 5-isopropilisoxazol-4-carboxílico

52	isoxazol-3-ilo	N-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]isoxazol-3-carboxamida	CLEM $T_R = 2,96$ min EM m/z: 316 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando 3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 10) y ácido 3-isoxazolcarboxílico. Se dejó la formación de cloruro de ácido durante 1 hora. Se dejó la acilación durante 3 horas
53	isoxazol-5-ilo	N-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]isoxazol-5-carboxamida	CLEM $T_R = 3,05$ min EM m/z: 316 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando 3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 10) y ácido isoxazol-5-carboxílico. Se dejó la formación de cloruro de ácido durante 1 hora. Se dejó la acilación durante 3 horas

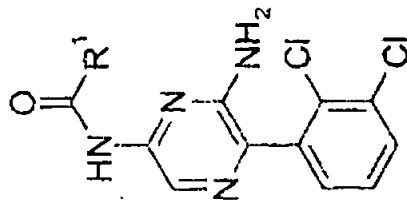
172

54	isoxazol-4-ilo	N-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]isoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R = 2,84$ min EM m/z: 316 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando 3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 10) y ácido 4-isoxazolcarboxílico. Se dejó la formación de cloruro de ácido durante 1 hora. Se dejó la acilación durante 2 horas
55	4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilo	N-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	CLEM $T_R = 3,23$ min EM m/z: 331 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando 3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 10) y ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Se preparó el cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo puro a 70°C

123

56	1-(2-metoxietil)- 1H-pirazol-5-ilo	N-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida	CLEM $T_R = 2,86$ EM m/z: 373 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando 3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 10) y ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-carboxílico (preparación 29). Se dejó la formación de cloruro de ácido durante 1 hora
57	1-metil-1H-pirazol-5-ilo	N-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	CLEM $T_R = 2,75$ min EM m/z: 329 [MH] ⁺	Procedimiento A, utilizando N-(8-amino-5-cloropirazin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (preparación 2) y ácido 2-clorofenilbórico

Se prepararon los siguientes ejemplos de fórmula general:



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

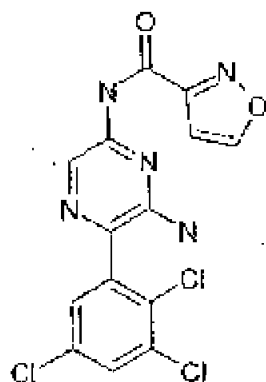
226

Nº de ej.	R'	Nombre	Datos	Información de la preparación
58	1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-ilo	N-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)-pirazin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida	CLEM T _R = 3,09 min EM m/z: 406 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-carboxílico (preparación 29). Se dejó la formación de enlace amida durante 4 días
59	4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilo	N-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	CLEM T _R = 3,37 min EM m/z: 364 [MH] ⁺	Procedimiento B, utilizando ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Se preparó el cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo puro a 70°C. Se dejó la formación de enlace amida durante 4 días

60	isoxazol-4-ilo	N-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)- pirazin-2-il]isoxazol-4-carboxamida	CLEM $T_R = 3,02$ min EM m/z: 349 $[MH]^+$	Procedimiento B, utilizando ácido 4- isoxazolcarboxílico. Se dejó la formación de enlace amida durante 18 horas
----	----------------	---	---	--

7/27

128

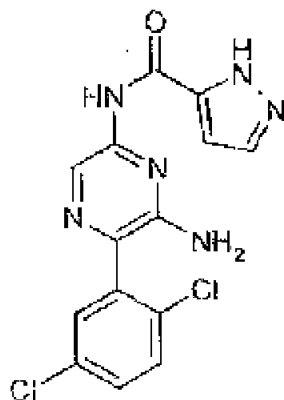
Ejemplo 61**N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]isoxazol-3-carboxamida**

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

CLEM T_R = 4,07 min.

EM m/z 386 $[MH]^+$.

10

Ejemplo 62**N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-1H-pirazol-5-carboxamida**

Se añadió cloruro de oxalilo (0,17 ml, 1,9 mmol) a una suspensión densa

17A

de ácido 2-(2-trimetilsilanilmetoxietil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico (Heterocycles (1992), 34, 303-314) (428 mg, 1,76 mmol) en diclorometano (15 ml), se añadió 1 gota de dimetilformamida y se agitó la reacción a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 1 hora antes de concentrar a vacío y destilar azeotrópicamente con diclorometano. Se disolvió el cloruro de ácido resultante en 5 ml de acetonitrilo y se añadió a una solución de 3-(2,5-diclorofenil)pirazin-2,6-diamina (preparación 11, 300 mg, 1,18 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y 2,6-lutidina (0,21 ml, 1,8 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 72 horas antes de concentrar a vacío, después se repartió entre 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a vacío, proporcionando un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo, heptano 1:2), proporcionando 52 mg del producto del título.

¹H-RMN (CD₃OD) 0,00 (s, 9H), 1,90 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,022 ml, 0,0212 mmol, solución 1,0 M en tetrahidrofurano) a una suspensión del producto de acilación anterior (10 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y se calentó la reacción a 65°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió el residuo entre 5 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo resultante en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa.

CLEM T_R = 2,04 min.

EM m/z: 349 [MH]⁺.

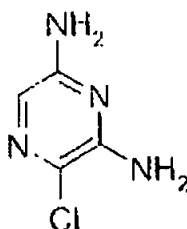
Las siguientes preparaciones ilustran la preparación de ciertos

180

intermedios utilizados para preparar los ejemplos anteriores.

Preparación 1

3-Cloropirazin-2,6-diamina



- 5 Se añadió hidróxido de litio (12,4 g, 0,30 mol) a una suspensión agitada de éster metílico del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxílico (20 g, 99 mmol) en metanol (300 ml) y agua (120 ml), y se calentó la reacción a 90°C durante 1,5 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. Se concentró la reacción a vacío, proporcionando una suspensión densa amarilla, se
- 10 suspendió ésta en 1,4-dioxano (350 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de HCl (200 ml). Se calentó la mezcla a 100°C durante 2 horas y después se dejó enfriar antes de retirar el 1,4-dioxano a vacío. Se llevó la solución acuosa resultante a pH 8 utilizando carbonato de sodio (acuoso saturado) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas
- 15 con salmuera (300 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío, proporcionando un sólido amarillo (11,7 g, 82%).

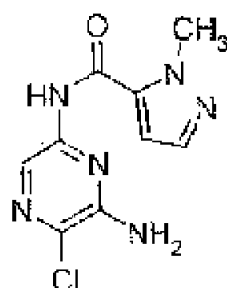
¹H-RMN (DMSO-d₆): 5,95 (s a, 2H), 6,02 (s a, 2H), 6,82 (s, 1H).

EM m/z: 147 [MH]⁺.

Preparación 2

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

187



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

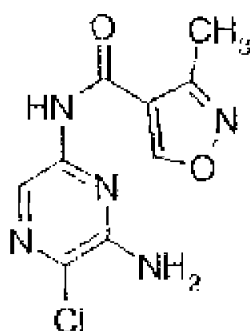
¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 4,05 (s, 3H), 6,60 (s a, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,60 (s a, 1H).

EM m/z: 255 [MH]⁺.

Preparación 3

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

182



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

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2,40 (s, 3H), 6,60 (s a, 2H), 8,35 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 10,65 (s a, 1H).

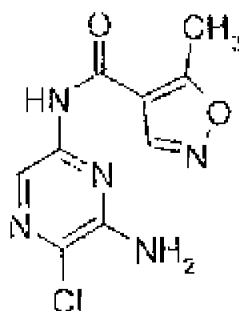
CLEM T_R = 2,35 min.

EM m/z: 254 [MH]⁺.

Preparación 4

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

183



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

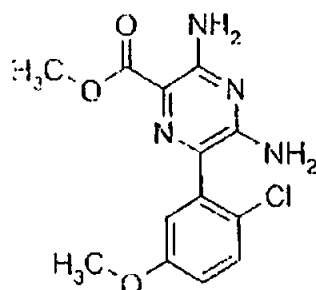
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 2,51 (s, 3H), 6,71 (s a, 2H), 8,35 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,63 (s a, 1H).

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

Preparación 5

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

184



PROCEDIMIENTO D

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

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

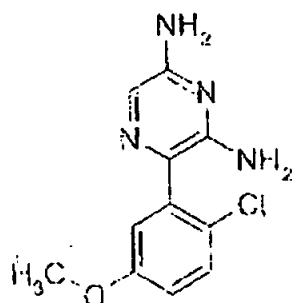
CLEM T_R = 3,74 min.

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

Preparación 6

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

185



PROCEDIMIENTO E

Se añadió LiOH (6,7 g, 160 mmol) a una suspensión de éster metílico del ácido 3,5-diamino-6-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazín-2-carboxílico (preparación 5, 16,5 g, 53,4 mmol) en 255 ml de metanol y 76 ml de agua y se agitó la reacción a 90°C durante 2 horas. Se concentró la reacción a vacío hasta sequedad. Se suspendió el residuo en 380 ml de 1,4-dioxano y se añadieron 230 ml de HCl 2 N. Se calentó la reacción a 100°C durante 1 hora antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar a vacío. Se alcalinizó el residuo con NH₃ 880 y se extrajo con 2 x 300 ml de acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo sólido con dietiléter y se filtró, proporcionando 10 g de un sólido amarillo claro.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 3,25 (3H, s), 5,2 (s a, 2H), 5,9 (s a, 2H), 6,8 (d, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,4 (d, 1H).

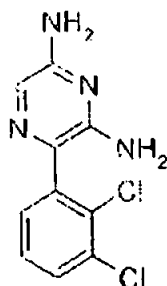
CLEM T_R = 2,92 min.

EM m/z: 251 [MH]⁺.

Preparación 7

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

19/10



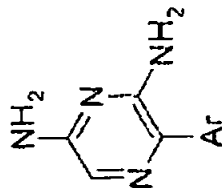
PROCEDIMIENTO F

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

¹H-RMN (CDCl₃): 4,26 (s a, 2H), 4,43 (s a, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,50 (d, 1H).

EM m/z: 257 [MH]⁺.

Se prepararon los siguientes intermedios de fórmula general:



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

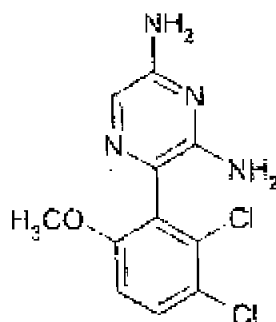
Nº de preparación	Nombre	Datos	Información de la preparación
8	3-(1-naftil)pirazin-2,6-diamina	EM m/z 237 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 5,1 (2H, s a), 5,9 (2H, s a), 7,25 (1H, s), 7,4-7,6 (5H, m), 7,9 (2H, m)	Procedimiento D, utilizando ácido 1-naftalenobórico. Procedimiento E, utilizando 3 equivalentes de LiOH a 75°C durante 5 horas, seguido de HCl 1 N durante 2,5 horas

9	3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)-pirazin-2,6-diamina	EM m/z: 285 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (CDCl ₃): 3,95 (s, 3H), 4,35 (s a, 2H), 4,5 (s a, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,5 (s, 1H)	Procedimiento D, utilizando 2-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (preparación 20). Procedimiento E, utilizando 5 equivalentes de LiOH a 90°C durante 1 hora, seguido de HCl 2 M a 100°C durante 2 horas
10	3-(2-clorofenil)pirazin-2,6-diamina	EM m/z: 221 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 5,20 (s a, 2H), 5,90 (s a, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,45-7,50 (m, 1H). CLEM T _R = 2,01 min	Procedimiento D, utilizando ácido 2-clorofenilbórico
11	3-(2,5-diclorofenil)pirazin-2,6-diamina	EM m/z: 255 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 5,49 (2H, s a), 6,03 (2H, s a), 7,15 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,52 (1H, d)	Procedimiento D, utilizando ácido 2,5-diclorofenilbórico

12	3-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2,6-diamina	EM m/z 289 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (CDCl ₃) 4,23 (2H, s a), 4,41 (2H, s a), 7,35 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,50 (1H, s)	Procedimiento D, utilizando 10% en moles de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y ácido 2,3,5-triclorofenilbórico
13	3-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)pirazin-2,6-diamina	EM m/z: 279 [MH] ⁺ ¹ H-RMN (CDCl ₃): 4,28 (4H, m), 4,40 (2H, s a), 4,46 (2H, s a), 6,91 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,47	Procedimiento D, utilizando tetraquis(trifenilfosfina) paladio al 10% en moles y ácido (7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)bórico (preparación 23). Se utilizaron 1,5 equivalentes de LiOH para la hidrólisis de éster (procedimiento E)

189

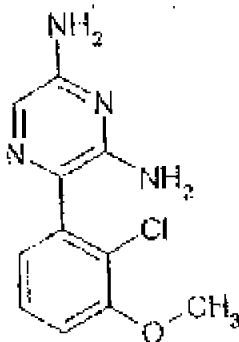
190

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

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

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 3,76 (s, 3H), 4,12 (s a, 2H), 4,35 (s a, 2H), 6,86 (d,
1H), 7,47 (d, 1H), 7,52 (s, 1H).

10 EM m/z: 287 $[\text{MH}]^+$.

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

Se preparó 3-(2-cloro-3-metoxifenil)pirazin-2,6-diamina mediante un
15 procedimiento análogo al procedimiento F como se describe anteriormente

val

para la preparación 7, y utilizando 2-cloro-3-metoxibenzaldehído.

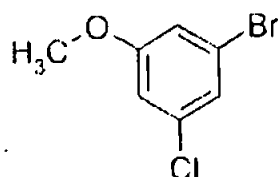
RMN (CD_3OD): 3,9 (3H, s), 6,95 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,2 (1H, s), 7,35 (1H, m).

EM m/z: 251 $[\text{MH}]^+$.

5

Preparación 16

1-Bromo-3-cloro-5-metoxibenceno



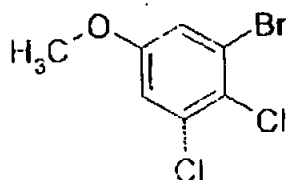
Se añadió metóxido de sodio (64 g, 1,18 mol) a una solución de 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno (25 g, 0,12 mol) en metanol (800 ml). Se calentó la reacción a reflujo durante 9 días. Se concentró después a vacío la reacción a un quinto del volumen (150 ml), se enfrió y se añadió agua (1.000 ml). Se extrajo la mezcla con dietiléter (3 x 150 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó, proporcionando el producto del título (24,6 g).

^1H -RMN (CDCl_3): 3,80 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

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

Preparación 17

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



20

Se agitaron 1-bromo-3-cloro-5-metoxibenceno (preparación 16, 6,0 g, 27

var

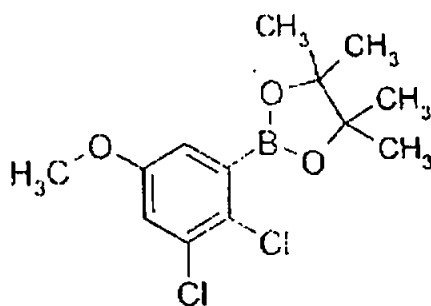
mmol) y ácido tricloroisocianúrico (2,3 g, 9,9 mmol) en dimetilformamida (100 ml) a 50°C durante 3 horas. Se añadió n-heptano y se filtró la mezcla retirando las impurezas insolubles. Se concentró después la mezcla a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo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

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 3,80 (s, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,20 (s, 1H).

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

Preparación 18

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



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

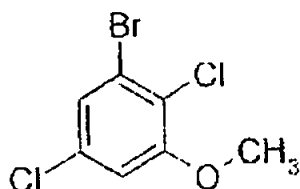
103

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,40 (s, 12H), 3,80 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

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

Preparación 19

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



5

Se agitaron 1-bromo-2,5-dicloro-3-fluorobenceno (40 g, 0,16 mol) y metóxido de sodio (44,3 g, 0,82 mol) en metanol (500 ml) a temperatura de reflujo durante 16 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y después se inactivó con agua (500 ml). Se extrajo la mezcla con dietiléter (3 x 10 300 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó, proporcionando el producto en forma de un sólido blanco (40 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 3,90 (s, 3H), 6,86 (d, 1H), 7,26 (d, 1H).

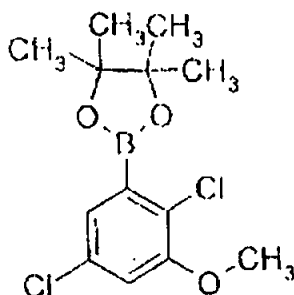
EM m/z: 256 $[\text{MH}]^+$.

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

15

Preparación 20

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



Se combinaron 1-bromo-2,5-dicloro-3-metoxibenceno (preparación 19,

yah

10 g, 39 mmol), bis(pinacolato)diboro (10,9 g, 43 mmol), acetato de potasio (11,5 g, 117 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2,8 g, 4,0 mmol) y se agitó en dimetilsulfóxido (100 ml). Se purgó el matraz de reacción con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentar a 80°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla y se retiró el dimetilsulfóxido a vacío. Se repartió el residuo entre agua (500 ml) y diclorometano (3 x 200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (300 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó, proporcionando un aceite negro. Se disolvió el residuo en dietiléter (200 ml) y se filtró a través de un tapón de sílice, proporcionando un aceite verde. Se purificó éste utilizando cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con heptano:dietiléter 7:1, proporcionando 5,6 g del producto del título en forma de un sólido blanco.

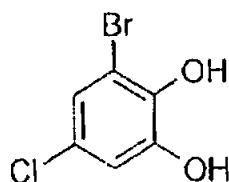
^1H -RMN (CDCl_3): 1,40 (s, 12H), 3,89 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,20 (s, 1H).

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

15

Preparación 21

3-Bromo-5-clorobenceno-1,2-diol



Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (21,4 g de una solución acuosa al 35%, 0,22 mol) durante 15 minutos a una suspensión agitada de 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (49,5 g, 0,21 mol) en NaOH acuoso 0,5 N (500 ml, 0,25 mol) a 40°C, y se agitó la mezcla resultante durante 16 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con NaOH acuoso 1 N (200 ml) y se lavó con dietiléter (3 x 300 ml). Se acidificó la fase acuosa con HCl

20

MS

concentrado hasta pH 2 y se extrajo con Et₂O (3 x 200 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido rojo/marrón (46,0 g, 99%).

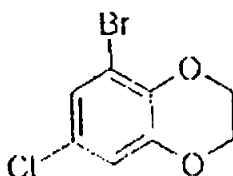
5 ¹H-RMN (CDCl₃): 5,40 (s, 1H), 5,55 (s a, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

EM m/z 224 [MH]⁺.

P.f.: 71-73°C.

Preparación 22

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



10

Se añadió una mezcla de 3-bromo-5-clorobenceno-1,2-diol (preparación 21, 2,68 g, 12 mmol) y NaOH (1,06 g, 26,2 mmol) en agua (10 ml) durante 4 horas a una solución de 1,2-dibromoetano (1,44 ml, 16 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (96 mg, 2,5% en moles) en agua (8 ml) a reflujo en atmósfera de nitrógeno, y se agitó durante una noche la mezcla resultante. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). Se extrajo la mezcla con Et₂O (3 x 100 ml) y se concentraron los extractos orgánicos combinados a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (pentano:diclorometano 9:1) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite amarillo (1,78 g, 60%), que cristalizó en reposo dando un sólido amarillo.

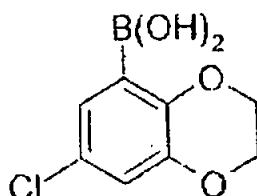
15

20

¹H-RMN (CDCl₃): 4,27 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,10 (d, 1H).

P.f.: 56,5-58,0°C.

lab

Preparación 23Ácido (7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)bórico

Se añadió n-butil-litio (2,63 ml de una solución 2,5 M en hexano, 6,6
5 mmol) a una solución agitada de 5-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina
(preparación 22, 1,5 g, 6 mmol) en Et₂O seco (45 ml) en atmósfera de
nitrógeno a -70°C, y se agitó la mezcla resultante durante 1 h. Se añadió
después borato de trimetilo (0,92 ml, 8 mmol) y se agitó la mezcla a
temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado
10 (60 ml) y se extrajo la fase acuosa con Et₂O (3 x 100 ml). Se concentraron a
vacío los extractos orgánicos combinados. Se recogió el residuo con NaOH
acuoso 1 M y se lavó con Et₂O (100 ml). Se acidificó después la fase acuosa
con HCl acuoso 2 N (pH 2) y se extrajo con dietiléter (3 x 100 ml). Se
combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se
15 concentraron a vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un
sólido blanco (1,12 g, 87%).

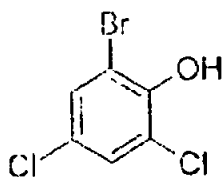
¹H-RMN (CDCl₃): 4,30 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 5,62 (2H, s), 6,99 (d, 1H),
7,37 (d, 1H).

P.f.: 125-127°C.

20

Preparación 242-Bromo-4,6-diclorofenol

197



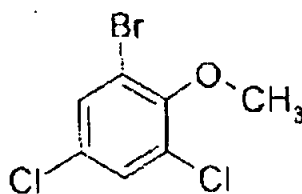
Se añadió bromo (1,3 ml, 24,5 mmol) a una solución de 2,4-diclorofenol (4 g, 24,5 mmol) y acetato de sodio (2 g, 24,5 mmol) en ácido acético (40 ml), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. Se vertió la
5 reacción en 600 ml de hielo y se filtró. Se extrajo el producto con diclorometano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

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 5,02 (1H, s), 7,32 (1H, d), 7,42 (1H, d).

Preparación 25

10

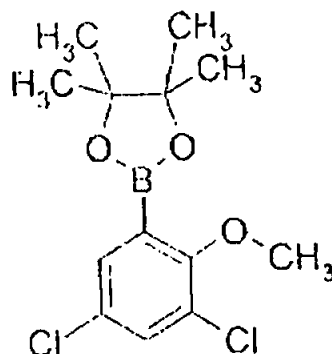
1-Bromo-3,5-dicloro-2-metoxibenceno



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

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 3,88 (3H, s), 7,35 (1H, m), 7,47 (1H, m).

198

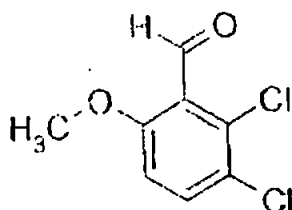
Preparación 262-(3,5-Dicloro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

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

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,36 (12H, s), 3,04 (3H, s), 7,45 (1H, d), 7,55 (1H, d).

Preparación 272,3-Dicloro-6-metoxibenzaldehído

val



Se disolvió 3,4-dicloroanisol (12,5 g, 70,6 mmol) en tetrahidrofurano (130 ml) y se enfrió a -76°C . Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (31 ml de 2,5 M en hexanos, 77,7 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de -70°C . Se agito la solución a -70°C durante 30 minutos, después se añadió gota a gota dimetilformamida (6,0 ml, 77,7 mmol). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente, se vertió después sobre hielo (500 ml) y se extrajo con dietiléter. Se lavaron los extractos de éter con salmuera, después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se retiró el disolvente a vacío, proporcionando el producto bruto. Se agitó este material y se calentó justo por debajo de la temperatura de reflujo en hexano (100 ml) y diclorometano (5 ml), después se enfrió y se separó el sólido por filtración, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (10,0 g).

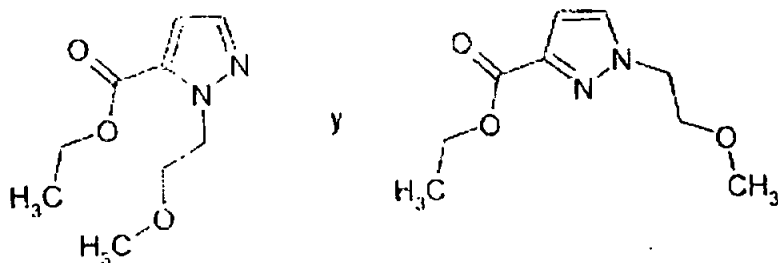
^1H -RMN (CDCl_3): 3,92 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 10,46 (s, 1H).

EM m/z : 206 $[\text{MH}]^+$.

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

Preparación 28

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



Se disolvieron clorhidrato de 2-metoxietilhidrazina (ref.: J. Med. Ch. m. (1967) 11 (1), 79-83) (1,07 g, 8,5 mmol) y 4-dimetilamino-2-oxobut-3-enoato de etilo (1,5 g, 8,5 mmol) en etanol (10 ml) y se calentó a 60°C durante 7 horas.

- 5 Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (80 ml) y una solución diluida de carbonato de sodio (40 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se retiró el disolvente a vacío, proporcionando una goma marrón. Se purificó por cromatografía este material en gel de sílice (30 g) utilizando 40% a 20% de heptano en acetato de etilo. Se
- 10 recogió el producto más rápido en eluir, proporcionando éster etílico del ácido 2-(2-metoxietil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico en forma de 750 mg de un aceite amarillo móvil. Se recogió el producto más lento en eluir, proporcionando éster etílico del ácido 1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico en forma de 360 mg de un aceite amarillo.

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

^1H -RMN (CDCl_3): 1,37 (t, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 4,34 (c, 2H), 4,77 (t, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

EM m/z 199 $[\text{MH}]^+$.

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

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

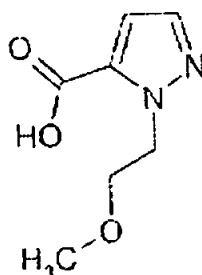
¹H-RMN (CDCl₃): 1,32 (t, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,33 (c, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,44 (s, 1H).

EM m/z: 199 [MH]⁺.

5

Preparación 29

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



Se disolvió 1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (preparación 28, 710 mg, 3,6 mmol) en etanol (10 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio (160 mg, 4,0 mmol) en agua (5 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el etanol a vacío, se acidificó el residuo con HCl 2 M (aproximadamente 2 ml) y se extrajo con diclorometano (40 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ anhidro; se filtraron y se retiró el diclorometano a vacío, proporcionando 590 mg de una espuma amarilla pálida.

15

¹H-RMN (CDCl₃): 3,28 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,73 (t, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,51 (d, 1H).

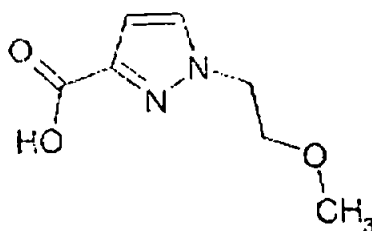
EM m/z: 171 [MH]⁺.

Preparación 30

20

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

no2



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

¹H-RMN (CDCl₃): 3,33 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,54 (d, 1H).

EM m/z: 171 [MH]⁺.

Puede medirse la capacidad de los derivados de pirazina de fórmula (I) de inhibir el canal Na_{V1.8} utilizando el ensayo descrito a continuación.

Ensayo VIPR para compuestos Na_{V1.8}

Se utiliza este análisis para determinar los efectos de los compuestos sobre canales de sodio resistentes a tetrodotoxina (TTX-R) en líneas celulares que expresan Na_{V1.8} humano (HEK293), utilizando la tecnología de lector de sonda de voltaje/iónica (VIPR) fluorescente de Aurora. Este experimento está basado en FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia) y utiliza dos moléculas fluorescentes. La primera molécula, Oxonol (DiSBAC₂(3)),



es un ión hidrófobo cargado negativamente altamente fluorescente que “percibe” el potencial eléctrico transmembrana. En respuesta a cambios en el potencial de membrana, puede redistribuirse rápidamente entre dos sitios de unión en extremos opuestos de la membrana plasmática. La redistribución dependiente del voltaje se transduce en una lectura fluorescente ratiométrica mediante una segunda molécula fluorescente (cumarina (CC2-DMPE)), que se une específicamente a una cara de la membrana plasmática y funciona como una pareja de FRET para el ión sensible al voltaje móvil. Para posibilitar que funcione el ensayo, los canales tienen que mantenerse farmacológicamente en estado abierto. Esto se consigue tratando las células con deltametrina (para $Na_{V1.8}$) o veratridina (para el ensayo SHSY-5Y para canales TTX-S).

Mantenimiento celular:

Se hacen crecer células $Na_{V1.8}$ humanas en matraces T225 en un incubador humidificado con 5% de CO_2 hasta aproximadamente 70% de confluencia. La composición de los medios está constituida por DMEM/F-12, 10% de FCS y geneticina 300 $\mu g/ml$. Se dividen utilizando fluido de disociación celular 1:5 a 1:20, dependiendo de las necesidades del programa, y se hacen crecer durante 3-4 días antes de la siguiente división.

PROTOCOLO:

20 *Día uno:*

Se retiran de la placa células HEK- $Na_{V1.8}$ (100 μl por pocillo) a placas recubiertas con poli-D-lisina antes de la experimentación del modo siguiente: 24 horas a $3,5 \times 10^4$ células/pocillo ($3,5 \times 10^5$ células/ml) o utilizando la tecnología Select.

26/11

Día dos: ensayo VIPR

1. Se equilibran los tampones a temperatura ambiente durante 2 horas o a 37°C durante 30 minutos antes de la experimentación.
2. Se prepara tinte de cumarina (véase a continuación) y se almacena en la oscuridad. Se ceba con el lavador de placas con tampón libre de Na^+ y se lavan las células dos veces. Nota: el lavador de placas deposita ~30 μl de tampón residual por pocillo. Se añaden 100 μl de solución de cumarina (CC2-DMPE) (véase a continuación) a las células y se incuba durante 45 minutos a temperatura ambiente evitando la luz brillante.
3. Se prepara tinte Oxonol (DiSBAC₂(3)) (véase a continuación).
4. Se separa por aspiración la solución de cumarina de las células lavando con tampón libre de Na^+ .
5. Se añaden 30 μl de compuesto, después se añaden 30 μl de solución de Oxonol a las células y se incuba durante 45 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad (volumen total de pocillo ~90 μl).
6. Una vez se completa la incubación, las células están listas para el ensayo del potencial de membrana sustitutivo de sodio utilizando el VIPR.

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

205

periodos de tiempo en todos los pocillos de ensayo. La relación inicial obtenida de las muestras 3-8 (R_i) y la relación final obtenida de las muestras 45-50 (R_f) se definen como:

R_i : (intensidad a 460 nm, muestras 3-5 – fondo a 460 nm, muestras 3-5)

5 (intensidad a 580 nm muestras 3-5 – fondo a 580 nm, muestras 3-5)

R_f : (intensidad a 460 nm, muestras 25-30 – fondo a 460 nm, muestras 25-30)

(intensidad a 580 nm, muestras 25-30 – fondo a 580 nm, muestras 25-30)

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

Se representan los valores de la relación R_f/R_i utilizando Excel Labstats (ajuste de curva) o se analizan mediante ECADA para determinar un valor de Cl_{50} para cada compuesto.

15 Tampón de sustitución de Na^+ a pH 7,4 (ajustar con NaOH 5 M) - solución madre 10 x

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

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

<u>Componente</u>	<u>PM/concⁿ</u>	<u>Peso/volumen</u>	<u>Conc. 10 x (mM)</u>	<u>Conc. 1 x (mM)</u>
Colina	139,6	223,36 g	1.600	160

CaCl ₂	solución 1 M	1 ml	1,0	0,1
MgCl ₂	203,31	2,03 g	10,0	1,0
Hepes	238,3	23,83 g	100	10
H ₂ O d		1 l		

Tampón libre de Na⁺ 1 x: 400 ml 10 x + 3.600 ml H₂O d

Tampón libre de Na⁺ 2x: 100 ml 10 x + 400 ml H₂O d

Tampón de sustitución de Na⁺ 1 x: 50 ml sustitución de Na⁺ 10 x + 450 ml H₂O d

5 Cumarina (CC2-DMPE): para 2 placas:

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

	<u>Concⁿ. solución</u>	<u>Concⁿ. de ensayo final</u>
Cumarina (1 mM):	10 µM	10 µM

10 Oxonol (DiSBAC₂(3)): para 2 placas:

48 µl de Oxonol (5 mM) + 120 µl de tartrazina (200 mM) agitar con vórtex
 8,0 ml de tampón libre de Na⁺ 2 x agitar con vórtex
 1,6 µl de deltametrina (5 mM) agitar con vórtex

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

Ensayo TTX-S

20 Se realiza el ensayo TTX-S en la línea celular SHSY-5Y que expresa constitutivamente una serie de canales de sodio controlados por voltaje sensibles a tetrodotoxina, incluyendo Nav_{1.2}, Nav_{1.3} y Nav_{1.7}. Se siguió el

procedimiento detallado anteriormente para el ensayo $Na_{V1.8}$, con la excepción de que se sustituyó la deltametrina por veratridina en el ensayo como abridor de los canales de sodio, a una concentración de ensayo final de 50 μM .

- Se ensayaron los compuestos de los ejemplos en el ensayo descrito anteriormente utilizando un procedimiento de disolución automatizado para obtener una solución de los compuestos de ensayo.
- 5

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

29	7,97	>29,4	>3,69
30	3,63	>29,6	>8,15
31	5,38	>28,1	>5,22
32	6,12	>30,2	>4,93
33	>22,7	->30,2	->1,33
34	15,6	->30,2	->1,94
36	13,9	>30,2	>2,18
37	>29,4	>30,2	-
38	>30,2	>30,4	-
39	5,45	>17,7	>3,25
41	12,7	>28,2	>2,22
43	>21,1	>30,1	->1,43
44	16,5	>27,4	>1,67
48	8,06	>30,2	>3,75
49	0,629	>13,6	>21,6
50	10,3	>29,9	>2,90
51	0,964	>21,1	>21,89
55	>21,5	->30,2	->1,40
56	>26,7	>30,2	-
57	>28,4	>30,2	-
58	9,42	>30,2	>3,21
59	7,23	>25,9	>3,58
60	7,19	>30,2	>4,20
62	>30,2	>30,2	-

Cuando se realizaron experimentos replicados dando como resultado



conjuntos múltiples de datos para un compuesto de ensayo, los datos presentados representan el valor medio de todos los experimentos replicados.

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

Nº de ejemplo	Cl ₅₀ NaV1.8 (µM)	Cl ₅₀ TTX-S (µM)	Relación de selectividad
1	0,988	11,2	11,4
14	0,276	3,49	12,7
18	0,417	>30,0	>72,0
7	3,98	15,1	3,79
19	4,72	>30,0	>6,36
20	0,188	12,5	66,5

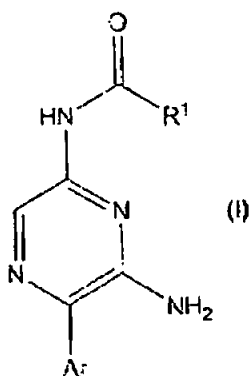
Cuando se realizaron experimentos replicados dando como resultado conjuntos múltiples de datos para un compuesto de ensayo, los datos presentados representan el valor medio de todos los experimentos replicados.

210

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

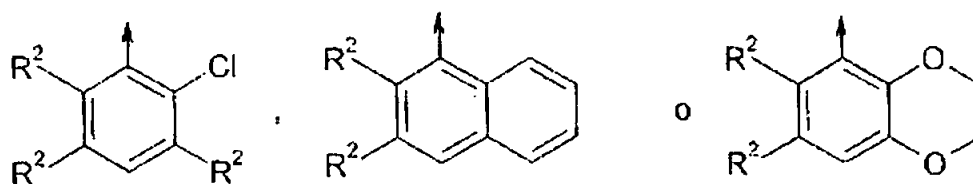
- 5 1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

- en la que R¹ es un grupo heteroarilo de 5 miembros que comprende (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno o (b) un átomo de oxígeno o azufre y 0, 1 ó 2
- 10 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄, amino, alquil C₁-C₄-amino, di(alquil C₁-C₄)amino, alquil C₁-C₄-aminoalquilo C₁-C₄ y di(alquil C₁-C₄)aminoalquilo C₁-C₄; con la condición de que R¹ no sea imidazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo;
- 15

Ar es

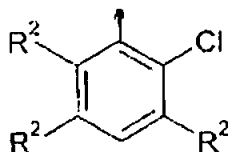


en las que → indica el punto de unión al anillo de pirazina; y

cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , ciano y halo.

5

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



10

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

15

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

20

5. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato

7/2

farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que Ar es 2-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-dicloro-3-metoxifenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2-cloro-5-metoxifenilo, 2,3-dicloro-5-metoxifenilo o 2-cloro-5-cianofenilo.

5

6. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R¹ es pirazolilo o isoxazolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄.

10

7. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R¹ es pirazolilo o isoxazolilo, estando cada uno sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, etilo e isopropilo.

15

8. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R¹ es 3-metilisoxazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, 5-isopropilisoxazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-4-ilo o 3-etil-5-metilisoxazol-4-ilo.

20

9. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de:

N-[6-amino-5-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

25

N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

213

N-[6-amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

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

5 *N*-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-5-isopropilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-amino-5-(2-clorofenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)pirazin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida;

10 *N*-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-amino-5-(2-cloro-5-cianofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-3-etil-5-metilisoxazol-4-carboxamida;

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

N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)pirazin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida; y

20 *N*-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)pirazin-2-il]-5-isopropilisoxazol-4-carboxamida;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como
25 se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con uno o más

2/14

excipientes farmacéuticamente aceptables.

11 Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso como fármaco.

12. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de una enfermedad o afección para la que esté indicada un modulador del canal $Na_{V1.8}$.

13. Uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad o afección es dolor.

15

14. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicada un modulador de canal $Na_{V1.8}$ en un mamífero incluyendo un ser humano, que incluye administrar a un mamífero que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y 10, respectivamente.

20

15. Un procedimiento según la reivindicación 14, en el que la enfermedad o afección es dolor.

25

215

16. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicada un modulador del canal $Na_{v1.8}$.

5

17. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento de dolor.

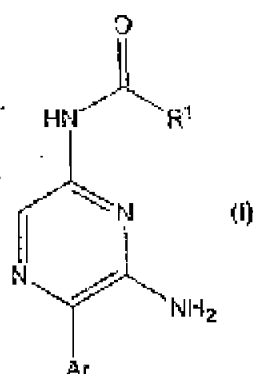
10

18. Una combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y otro agente farmacológicamente activo.

216

ResumenDerivados de pirazina

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



- 5 y a sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, a procedimientos para su preparación, a intermedios útiles en su preparación y a composiciones que contienen dichos compuestos, y a los usos de dichos compuestos para el tratamiento de dolor.

PATENT COOPERATION TREATY

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

03 DEC 2007

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Drouin, Stephane
Pfizer Global Research and
Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

PCT

PASS TO
FOREIGN FILING

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

29.11.2007

Applicant's or agent's file reference
PC 33052 A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2006/003055

International filing date (day/month/year)
23.10.2006

Priority date (day/month/year)
04.11.2005

Applicant
PFIZER LIMITED et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

DOCKETED

Due Date

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Stark, Saskia

Tel. +49 89 2399 4444

Site: Sandwich

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC 33052 A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/H16
International application No. PCT/IB2006/003055		International filing date (day/month/year) 23.10.2006		Priority date (day/month/year) 04.11.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D403/12				
Applicant PFIZER LIMITED et al				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 2007-06-28		Date of completion of this report 29.11.2007		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Stroeter, Thomas Telephone No. +49 89 2399-8088 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2006/003055

9/19

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-75 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/AB2006/003055

20

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 14, 15

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 14, 15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No. 

PCT/IB2006/003055

requirements of Article 33(4) PCT.

For the assessment of the present claims 14 and 15 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VII

Certain defects in the international application

The requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT are partly met since the relevant background art D1 and D2 has been identified in the description but it can presently not be seen why three special heteroaryl rings have been excluded by use of a proviso: No documents are cited which would comprise novelty-destroying compounds having such ring moieties and/or no explanation is given.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2006/003055

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 14 and 15 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1 The present application is directed to N6-heteroarylcarbonyl-2,6-diamino-3-aryl-pyrazole derivatives which are sodium channel modulators and which have a number of therapeutic applications, particularly in the treatment of pain.
- 2 Reference is made to the following documents. The given numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: WO 03/045924 A (UPJOHN CO) 5 June 2003

D2: WO 98/38174 A (GLAXO GROUP LTD) 3 September 1998

D3: HAINSWORTH A H ET AL, CNS DRUG REVIEWS, vol. 6, no. 2, 2000, pages 111-134

D1 discloses pyrazine derivatives which are described as CRF₁ antagonists which are i.a. suitable for the treatment of pain.

Further anti-pain compounds are to be found in D2 which also reveals structurally related pyrazine derivatives of formula (I).

D3 discloses the pyrimidine derivative Sipatrigine as a sodium channel inhibitor.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2006/003055

723

- 3 "Formula I" of D1 encompasses the presently claimed compounds, i.e. for $X=NR_3C(O)R_4$ with R_4 = heteroaryl ; $R_1 = R_8$ and $R_2 = NR_9R_{10}$ with $R_9, R_{10} = H$; Since none of the specific embodiments in D1 fall in the claimed scope the presently claimed compounds represent a novel selection of the subject-matter of D1.

The structurally closest prior art compounds of D2 differ in the nature of the N-acyl group, i.e. the substituent corresponding to present R^1 is not heteroaryl but an alkyl or cycloalkyl group.

Sipatrigine of D3 differs through the presence of a pyrimidine ring (instead of the pyrazine ring) and the absence of a N-acyl-substitution.

Since the claimed compounds of present claims 1-9 are novel, the further claims 10-18 which relate to these compounds are novel by consequence (Art. 33(2) PCT).

- 4 The document D2 is chosen as closest prior art since it reveals sodium channel inhibitors useful for the treatment of pain which differ from the presently claimed compound by only one structural feature as outlined above. D1 is not suitable as closest prior art since, although the treatment of pain is included in a huge list of possible therapeutic applications (see e.g. claim 44), D1 is primarily directed to compounds for the treatment of psychiatric disorders and therefore is directed to compounds of a different pharmacological activity profile.

The present problem resides in the provision of alternative sodium channel inhibitors for the treatment of pain, in view of the compounds of D2 having the same activity. There appears to be no teaching or any suggestion in the related prior art that would have led the skilled man to the present target structure having a heteroaryl carbonylamino moiety instead of the (cyclo)alkyl carbonylamino moiety and from the common technical knowledge it is well known that the heteroaryl substituent in the N-acyl group is electronically and sterically very different to the alkyl and cycloalkyl groups present in the compounds of D2. Therefore, the abovementioned technical problem was solved in a non-obvious manner and the subject-matter of present claims 1-18 is consequently inventive (Art. 33(3) PCT).

- 5 The subject-matter of the present claims 1-13 and 16-18 is in accordance with the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2006/003055



Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13, 16-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 May 2007 (10.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/052123 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)

(74) Agents: DROUIN, Stéphane et al.; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:

PCT/IB2006/003055

(22) International Filing Date: 23 October 2006 (23.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/733,662 4 November 2005 (04.11.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER LIMITED** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GIBSON, Karl, Richard** [—/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **POINSARD, Cedric** [—/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **GLOSSOP, Melanie, Susanne** [—/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **KEMP, Mark, Ian** [—/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

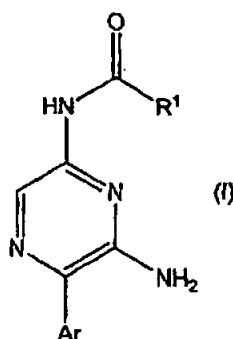
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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: PYRAZINE DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the formula (I); and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, and compositions containing such compounds and the uses of such compounds for the treatment of pain.

WO 2007/052123 A2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/003055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 C07D413/12 A61K31/497 A61P25/04

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)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/045924 A (UPJOHN CO [US]; VERHOEST PATRICK R [US]; HOFFMAN ROBERT L [US]; CORBET) 5 June 2003 (2003-06-05) cited in the application last two compounds of page 64; claims 1-30, 35, 44, 45, 53	1-18
Y	WO 98/38174 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; COX BRIAN [GB]; NOBBS MALCOLM STUART [GB]; SHAH) 3 September 1998 (1998-09-03) cited in the application claims 1-3, 6-12; examples 14-16	1-18
	-/-	

☒ 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 document 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

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 April 2007

Date of mailing of the international search report

16/04/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5618 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized official

Stroeter, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/003055

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAINSWORTH A H ET AL: "SIPATRIGINE (BW 619C89) IS A NEUROPROTECTIVE AGENT AND A SODIUM CHANNEL AND CALCIUM CHANNEL INHIBITOR" CNS DRUG REVIEWS, BRANFORD, CT, US, vol. 6, no. 2, 2000, pages 111-134, XP002902047 ISSN: 1080-563X abstract; compound BW619C89 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/003055

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03045924 A	05-06-2003	AU 2002343557 A1	10-06-2003
		BR 0214309 A	13-10-2004
		CA 2467870 A1	05-06-2003
		EP 1446387 A1	18-08-2004
		MX PA04004714 A	19-08-2004
WO 9838174 A	03-09-1998	AT 251143 T	15-10-2003
		AU 732915 B2	03-05-2001
		AU 6823798 A	18-09-1998
		BG 103723 A	31-05-2001
		BR 9807814 A	22-02-2000
		CA 2282585 A1	03-09-1998
		CN 1253551 A	17-05-2000
		CZ 9903111 A3	16-02-2000
		DE 69818643 D1	06-11-2003
		DE 69818643 T2	07-10-2004
		DK 966448 T3	02-02-2004
		EA 2102 B1	24-12-2001
		EE 9900376 A	17-04-2000
		EP 0966448 A1	29-12-1999
		ES 2205469 T3	01-05-2004
		HK 1023116 A1	16-01-2004
		HR 980107 A2	31-12-1998
		HU 0001802 A2	28-05-2001
		ID 22850 A	09-12-1999
		IL 131293 A	31-07-2003
		IS 5163 A	24-08-1999
		JP 3369189 B2	20-01-2003
		JP 2000511203 T	29-08-2000
		MA 26473 A1	20-12-2004
		NO 994213 A	29-10-1999
		NZ 337121 A	30-03-2001
		OA 11151 A	22-04-2003
		PL 335441 A1	25-04-2000
		PT 966448 T	27-02-2004
		SK 117399 A3	12-06-2000
		TR 9902082 T2	21-04-2000
		TW 513416 B	11-12-2002
		US 6255307 B1	03-07-2001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-044954- -00000-0000

Fecha: 2008-05-02 16:27:52 Dep. 2020 NUECREACION:
Tra. 11 PATENTE Y II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 228



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

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 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 y 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 se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

SRT
Firma Responsable

Fecha 2 Mayo 08

Carrera 13, No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Corredor: 3 82 08 40
Fax: 350 52-20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia