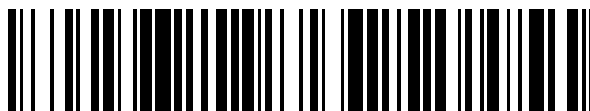


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 714**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4965 (2006.01) **C07D 401/10** (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 241/22 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06754765 .3**
96 Fecha de presentación: **20.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1871374**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2008**

54 Título: **PIRAZINA SULFONAMIDAS 2,3 SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE CRTH2.**

30 Prioridad:
21.04.2005 EP 05103254
27.04.2005 US 675381 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.12.2011

73 Titular/es:
MERCK SERONO SA
CENTRE INDUSTRIEL
1267 COINSINS, VADUZ, CH

72 Inventor/es:
PAGE, Patrick;
SCHWARZ, Matthias;
SEBILLE, Eric;
CLEVA, Christophe;
MERLOT, Cedric y
MAIO, Maurizio

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 714 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Pirazina sulfonamidas 2,3 sustituidas como inhibidores de CRTH2.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a pirazina sulfonamidas 2,3 sustituidas para uso como compuestos activos farmacéuticos, como también como formulaciones farmacéuticas que contienen dichas pirazina sulfonamidas 2,3 sustituidas. Dichos derivados son útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades alérgicas y dermatosis inflamatorias. Específicamente, la presente invención se refiere al uso de pirazina sulfonamidas 2,3 sustituidas para la modulación, notablemente la inhibición, de la actividad de CRTH2. La presente invención se refiere además a nuevas pirazina sulfonamidas 2,3 sustituidas, como también a métodos para su preparación.

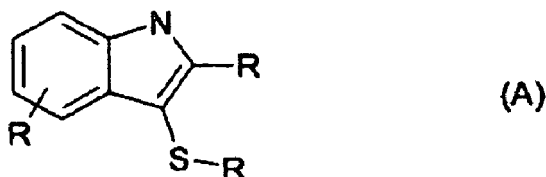
10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Durante mucho tiempo, la prostaglandina D2 (PGD2) se ha asociado con cuadros inflamatorios y atópicos, específicamente enfermedades alérgicas como asma, rinitis y dermatitis atópica (Lewis et al. (1982) J. Immunol. 129, 1627). La PGD2 pertenece a una clase de compuestos derivados de la cadena principal de ácido graso de 20 carbonos de ácido araquidónico. En respuesta a la exposición a un antígeno, la PGD2 se libera en grandes cantidades hacia las vías respiratorias, como también hacia la piel durante una respuesta alérgica aguda. Durante mucho tiempo, se ha creído que el receptor de DP, miembro de la subfamilia del receptor acoplado a la proteína G (GPCR), es el único receptor de PGD2. La función de DP en asma alérgica se ha demostrado con ratones deficientes de DP (Matsuoka et al. (2000) Science 287, 2013-2017). No obstante, a pesar del gran interés por la función de PGD2 en la respuesta inflamatoria, no se ha establecido una conexión directa entre la activación del receptor de DP y la migración de eosinófilos estimulada por PGD2 (Woodward et al. (1990) Invest Ophthalmol Vis. Sci. 31, 138-146; Woodward et al. (1993) Eur. J. Pharmacol. 230,327-333).

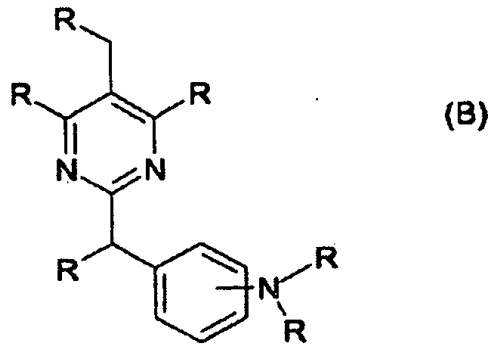
Más recientemente, se ha identificado otro receptor acoplado a la proteína G, denominado "Molécula homóloga del receptor de quimiotoxina expresada en linfocitos T cooperadores " (CRTH2) (Nagata et al. (1999) J. Immunol. 162, 1278-1286, Hirai et al. (2001) J Exp. Med. 193, 255-261) como receptor de PGD2 y este descubrimiento ha comenzado a aclarar el mecanismo de acción de PGD2. CRTH2, que también se denomina DP2, GPR44 o DLIR, exhibe poca similitud estructural con el receptor DP y otros receptores de prostanoïdes. No obstante, CRTH2 posee afinidad similar para PGD2. Entre los linfocitos T de sangre periférica, el CRTH2 humano se expresa selectivamente en células Th2 y se expresa en gran medida en tipos de células asociados con inflamación alérgica, como eosinófilos, basófilos y células Th2. Además, CRTH2 media la migración celular dependiente de PGD2 de los eosinófilos y basófilos de la sangre. Asimismo, los mayores números de células T circulantes que expresan CRTH2 se han correlacionado con la intensidad de la dermatitis atópica (Cosmi et al. (2000) Eur. J. Immunol. 30,2972-2979). La interacción de CRTH2 con PGD2 cumple una función crítica en la inclusión inducida por alérgenos de células Th2 en los tejidos diana de inflamación alérgica. Los compuestos que inhiben la unión de CRTH2 y PGD2 deben, por lo tanto, ser útiles en el tratamiento de enfermedades alérgicas.

35 La enfermedad alérgica, como el asma, y las dermatosis inflamatorias representan una clase importante de enfermedades inflamatorias complejas y típicamente crónicas que actualmente afecta a aproximadamente 10% de la población, y ese número parece ir en aumento (Bush, R.K., Georgitis J.W., Handbook of asthma and rhinitis. 1st ed. (1997), Abingdon: Blackwell Science. 270). La dermatitis atópica es una enfermedad de la piel crónica, donde se experimenta comezón extrema en la piel. Representa entre 10 y 20 por ciento de todas las consultas dermatológicas. La incidencia cada vez mayor de enfermedades alérgicas y dermatosis inflamatorias en todo el mundo acentúa la necesidad de nuevas terapias para tratar o prevenir eficazmente estas enfermedades. Actualmente, se utilizan ampliamente diversas clases de agentes farmacéuticos para tratar estas enfermedades, por ejemplo, antihistaminas, descongestivos, anticolinérgicos, metilxantinas, cromolinas, corticosteroides y moduladores de leucotrienos. Sin embargo, la utilidad de estos agentes a menudo es limitada por los efectos colaterales y la baja eficacia.

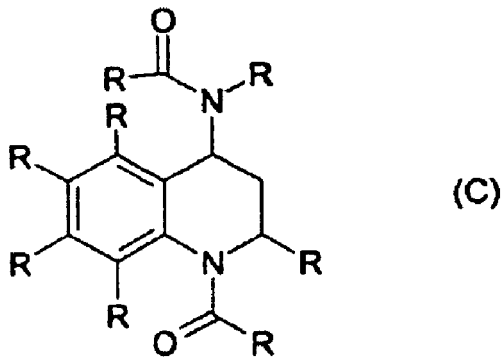
45 Se ha reportado recientemente que los derivados de indol 3-azufre sustituidos (A) exhiben actividad de CRTH2 (WO 04/106302, AstraZeneca AB) y son potencialmente útiles para el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias.



El documento WO 04/096777 (Bayer Healthcare AG) se refiere a derivados de pirimidina que son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por CRTH2.

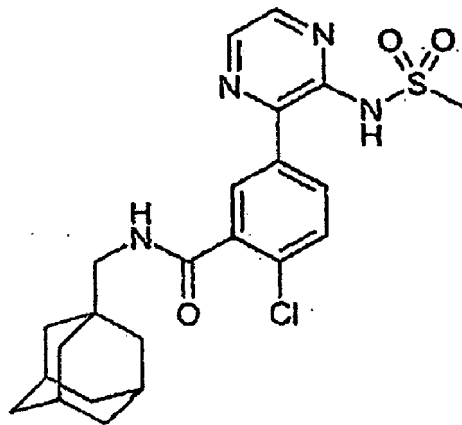


Los documentos WO 04/035543 y WO 05/102338 (Warner-Lambert Company LLC) describen derivados de tetrahydroquinolínico como antagonistas de CRTH2 (C), que también se describen como eficaces en el tratamiento de dolor neuropático.



5

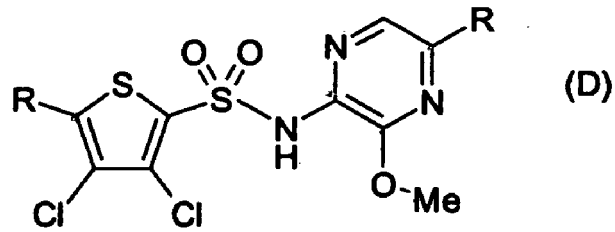
El documento WO 06/25783 (Astrazeneca AB) describe



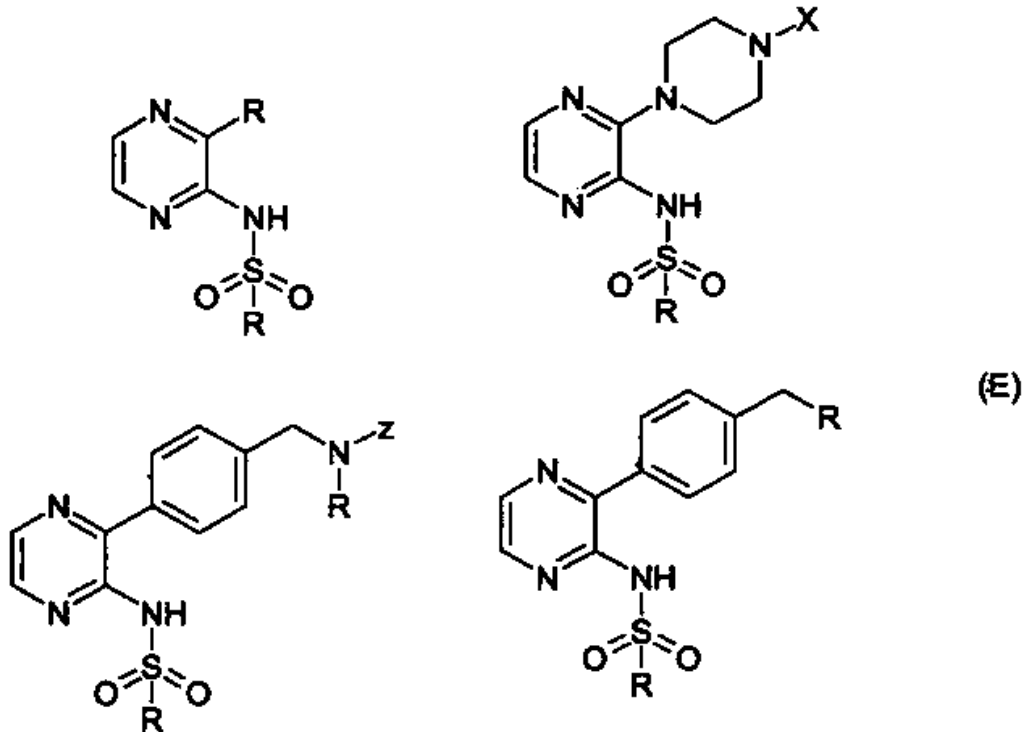
y compuestos relacionados que se describen como eficaces, entre otros, en enfermedades inmunitarias y dolor neuropático.

10 Los derivados de tetrahydroquinolina específicos como los moduladores de CRTH2 también se proveen en el documento WO 04/032848 (Millennium Pharmaceutical Inc.) y en el documento WO 05/007094 (Tularik Inc.). Se dice que estos derivados de tetrahydroquinolina son útiles para tratar trastornos asociados con procesos de inflamación alérgicos.

15 Otras subfamilias del receptor acoplado a la proteína G, a saber CCR y CXCR, se han analizado como potenciales fármacos diana para el tratamiento de enfermedades alérgicas y patologías autoinmunitarias. Los documentos WO 04/108692 y WO 04/108717 (AstraZeneca AB) describen compuestos de pirazina sulfonamida que modulan específicamente CCR4.

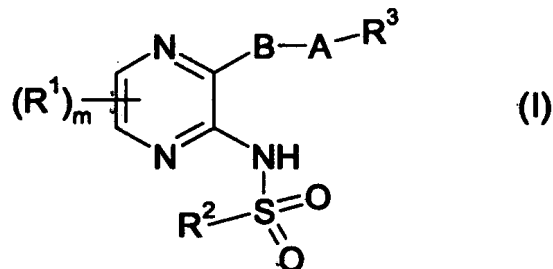


Los compuestos de pirazina sulfonamida también se han descrito en el documento WO 04/058265 como compuestos que interactúan con los receptores acoplados a la proteína G.



5 SUMARIO DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención consiste en el uso de pirazina sulfonamidas 2,3 sustituidas representadas por la fórmula general (I) como compuestos farmacéuticos activos. Dichos compuestos son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades alérgicas y dermatosis inflamatorias. Dichos compuestos modulan un miembro específico de la familia acoplada a la proteína G, a saber CRTH2. Específicamente, la invención se refiere a pirazina sulfonamidas 2,3 sustituidas de Fórmula (I):



en la que A, B, R¹, R², R³ y m se definen como se describe en detalle en la siguiente descripción, para uso como medicamento.

La invención provee además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La invención se refiere también al uso de compuestos de Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas entre enfermedades alérgicas como asma alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, y dermatosis inflamatoria como dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto alérgica y urticaria, miositis, trastornos neurodegenerativos tales como dolor neuropático, y otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, artrosis y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y otras enfermedades o trastornos asociados con la actividad de CTRH2. Específicamente, la presente invención se refiere al uso de compuestos de Fórmula I para la modulación, notablemente la inhibición de la actividad de CTRH2.

10 La invención se refiere además a un uso para el tratamiento y/o la prevención en un paciente que padece una enfermedad seleccionada entre enfermedades alérgicas tales como asma alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto alérgica y urticaria, miositis, trastornos neurodegenerativos tales como dolor neuropático, y otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, artrosis y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y otras enfermedades y trastornos asociados con la actividad de CTRH2, administrando un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

La invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula I para la preparación de una composición farmacéutica.

20 La invención finalmente se refiere a nuevos compuestos de Fórmula I como también a métodos para sintetizar estas moléculas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

25 Los siguientes párrafos proveen definiciones de diversos restos químicos que componen los compuestos de acuerdo con la invención y tienen como fin aplicarse de manera uniforme en toda la memoria y las reivindicaciones, a menos que otra definición expresamente expuesta provee una definición más amplia.

"Alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Esta expresión se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-hexilo y similares.

30 "Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (p. ej., fenilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., naftilo). El ariilo preferido incluye fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares. El anillo ariilo puede también estar condensado a un grupo heterocicloalquilo. Dichos ariillos condensados incluyen dihidrobencimidazol-2-ona, benzo[1,3]dioxol y similares.

"Alquil C₁-C₆-ariilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente ariilo, como por ejemplo bencilo, fenetilo y similares.

35 "Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico, o bicíclico o tricíclico de anillo condensado. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo opcionalmente sustituido y similares.

45 "Heteroarilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, como por ejemplo 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares.

"Cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (p. ej., ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., norbornilo). Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

50 "Heterocicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ de acuerdo con la definición anterior, en el que hasta 3 átomos de carbono se reemplazan con heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S, NR, R definido como hidrógeno o metilo. Los grupos heterocicloalquilo preferidos incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina y similares.

"Cicloalquilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente cicloalquilo, incluyendo ciclohexilmetilo, ciclopentilpropilo y similares.

- "Heterocicloalquiloalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo, 4-morfolinilmetilo, (1-metil-4-piperidinil)metilo y similares.
- "Alquenilo C₂-C₆" se refiere a grupos alquenilo que preferiblemente tienen 2 a 6 átomos de carbono y que tienen uno o más sitios de insaturación de alquenilo. Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenil (-CH=CH₂), n-2-propenil (arilo, -CH₂CH=CH₂) y similares.
- "Alquinilo C₂-C₆" se refiere a grupos alquinilo que preferiblemente tienen entre 2 y 6 átomos de carbono y que tienen uno o más sitios de insaturación de alquinilo. Los grupos alquinilo preferidos incluyen etinil (-C≡CH), propinil (-CH₂C≡CH), y similares.
- "Carboxi se refiere al grupo -C(O)OR, donde R incluye hidrógeno o "alquilo C₁-C₆".
- "Acilo" se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye "alquilo C₁-C₆", "arilo", "heteroarilo", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo C₃-C₈", "alquilarilo C₁-C₆" o "alquil C₁-C₆-heteroarilo".
- "Aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R en el que R incluye "alquilo C₁-C₆", "arilo", "heteroarilo", "alquilarilo C₁-C₆" o "alquilheteroarilo C₁-C₆".
- "Arilacilo" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilfenilo y similares.
- "Heteroarilacilo" se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilpiridilo y similares.
- "Alcoxi" se refiere al grupo -O-R en el que R incluye "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquilarilo C₁-C₆" o "alquilheteroarilo C₁-C₆", "alquenilarilo C₂-C₆", "alquencilheteroarilo C₂-C₆", "alquinilarilo C₂-C₆", "alquencilheteroarilo C₂-C₆", "alquilocicloalquilo C₁-C₆", "alquilheterocicloalquilo C₁-C₆". Los grupos alcoxi preferidos incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y similares.
- "Alquilalcoxi C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxi, incluyendo 2-etoxietilo y similares.
- "Alcoxycarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR en el que R incluye "alquilo C₁-C₆" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquilarilo C₁-C₆" o "alquilheteroarilo C₁-C₆".
- "Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ o arilo o heteroarilo o "alquilarilo C₁-C₆" o "alquilheteroarilo C₁-C₆".
- "Acilamino" se refiere al grupo -NR(CO)R' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno o "alquilo C₁-C₆" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquilarilo C₁-C₆" o "alquilheteroarilo C₁-C₆".
- "Halógeno" se refiere a átomos de fluro, cloro, bromo y yodo.
- "Sulfoniloxi" se refiere a un grupo -OSO₂-R en el que R se selecciona entre H, "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆ sustituido con halógenos, p. ej., un grupo -OSO₂-CF₃", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquilarilo C₁-C₆" o "alquilheteroarilo C₁-C₆", "alquenilarilo C₂-C₆", "alquencilheteroarilo C₂-C₆", "alquinilarilo C₂-C₆", "alquencilheteroarilo C₂-C₆", "alquilocicloalquilo C₁-C₆", "alquilheterocicloalquilo C₁-C₆".
- "Sulfonilo" se refiere a un grupo "-SO₂-R" en el que R se selecciona entre H, "arilo", "heteroarilo", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆ sustituido con halógenos, p. ej., un grupo SO₂-CF₃", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquilarilo C₁-C₆" o "alquilheteroarilo C₁-C₆", "alquenilarilo C₂-C₆", "alquencilheteroarilo C₂-C₆", "alquinilarilo C₂-C₆", "alquencilheteroarilo C₂-C₆", "alquilocicloalquilo C₁-C₆", "alquilheterocicloalquilo C₁-C₆".
- "Sulfinilo" se refiere a un grupo "-S(O)-R" en el que R se selecciona entre H, "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆ sustituido con halógenos, p. ej., un grupo -SO-CF₃", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquilarilo C₁-C₆" o "alquilheteroarilo C₁-C₆", "alquenilarilo C₂-C₆", "alquencilheteroarilo C₂-C₆", "alquinilarilo C₂-C₆", "alquencilheteroarilo C₂-C₆", "alquilocicloalquilo C₁-C₆", "alquilheterocicloalquilo C₁-C₆".
- "Sulfanilo" se refiere a grupos -S-R donde R incluye H, "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógenos, p. ej., un grupo a-S-CF₃", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquilarilo C₁-C₆" o "alquilheteroarilo C₁-C₆", "alquenilarilo C₂-C₆", "alquencilheteroarilo C₂-C₆", "alquinilarilo C₂-C₆", "alquencilheteroarilo C₂-C₆", "alquilocicloalquilo C₁-C₆", "alquilheterocicloalquilo C₁-C₆". Los grupos sulfanilo preferidos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo y similares.
- "Sulfonilamino" se refiere a un grupo -NRSO₂-R' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquilarilo C₁-C₆" o "alquilheteroarilo C₁-C₆", "alquenilarilo C₂-C₆", "alquencilheteroarilo C₂-C₆", "alquinilarilo C₂-C₆", "alquencilheteroarilo C₂-C₆", "alquilocicloalquilo C₁-C₆", "alquilheterocicloalquilo C₁-C₆".

"Aminosulfonilo" se refiere a un grupo -SO₂-NRR' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquilarilo C₁-C₆" o "alquilheteroarilo C₁-C₆", "alquenilarilo C₂-C₆", "alquenilheteroarilo C₂-C₆", "alquinilarilo C₂-C₆", "alquinilheteroarilo C₂-C₆", "alquilcicloalquilo C₁-C₆", "alquilheterocicloalquilo C₁-C₆".

5 "Amino" se refiere al grupo -NRR' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquilarilo C₁-C₆" o "alquilheteroarilo C₁-C₆", "alquenilarilo C₂-C₆", "alquenilheteroarilo C₂-C₆", "alquinilarilo C₂-C₆", "alquinilheteroarilo C₂-C₆", "alquilcicloalquilo C₁-C₆", "alquilheterocicloalquilo C₁-C₆", y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden opcionalmente formar un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

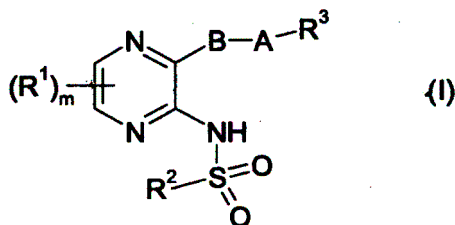
10 "Sustituido o no sustituido": a menos que se limite a otra cosa por la definición del sustituyente individual, los grupos anteriormente expuestos, como grupos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo*", "alcoxi", "arilo" y "heteroarilo", etc. pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en "alquilo C₁-C₆", "alquilarilo C₁-C₆", "alquilheteroarilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos amonio cuaternario, "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxycarbonilo", "arilo", "ariloxi", "heteroarilo", "heteroariloxi", carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, sulfanilo, sulfoxi, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo y similares. Dentro del marco de la presente invención, dicha "sustitución" tiene como fin comprender también situaciones en las que sustituyentes vecinos se someten al cierre de anillo, en particular cuando están implicados sustituyentes funcionales vecinos, formando así, p. ej., lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados por cierre de anillo, por ejemplo, en un intento de obtener un grupo protector.

15 "Sales o complejos catiónicos farmacéuticamente aceptables" tiene como fin definir dichas sales tales como sales de metales alcalinos (p. ej., sodio y potasio), sales de metales alcalino térreos (p. ej., calcio o magnesio), sales de aluminio, sales de amonio y sales con aminas orgánicas tales como con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, trietilamina, morfolina, N-Me-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-emanodiamina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil morfolina, piperidina, benztatina (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, etilen-diamina, meglumina (N-metilglucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), procaína, como también aminas de fórmula -NR,R',R" en la que R, R', R" es independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo. Las sales especialmente preferidas son sales de sodio y potasio.

25 "Sales o complejos farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos de los compuestos identificados a continuación de Fórmula I que retienen la actividad biológica deseada. Los ejemplos de dichas sales incluyen, aunque sin limitarse a ello, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftalensulfónico, ácido disulfónico y ácido poligalacturónico. Dichos compuestos pueden también administrarse como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por un experto en la técnica, que específicamente incluyen la sal de amonio cuaternario de la Fórmula -NR,R',R" + Z', en la que R, R', R" es independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinnamoato, mandeloato y difenilacetato).

30 "Derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier compuesto que, tras la administración al receptor, es capaz de proveer, directa o indirectamente, la actividad descrita en esta memoria.

45 Los compuestos de la presente invención según la Fórmula I son útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades alérgicas tales como asma alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto alérgica y urticaria, miositis, trastornos neurodegenerativos tales como dolor neuropático, y otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, artrosis y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD).



50 En una realización, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son adecuados como moduladores, notablemente como antagonistas, de CRTH2. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son también particularmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, mediados por la actividad de CRTH2. Dicho tratamiento implica la

modulación de CRTH2, notablemente una inhibición de CRTH2 o un efecto antagonista de CRTH2 en mamíferos, y en particular en seres humanos. Los moduladores de CRTH2 se seleccionan del grupo que consiste en un antagonista, un agonista inverso, un agonista parcial y un agonista de CRTH2.

En otra realización, los moduladores de CRTH2 son antagonistas de CRTH2.

5 En una realización, los moduladores de CRTH2 son agonistas inversos de CRTH2.

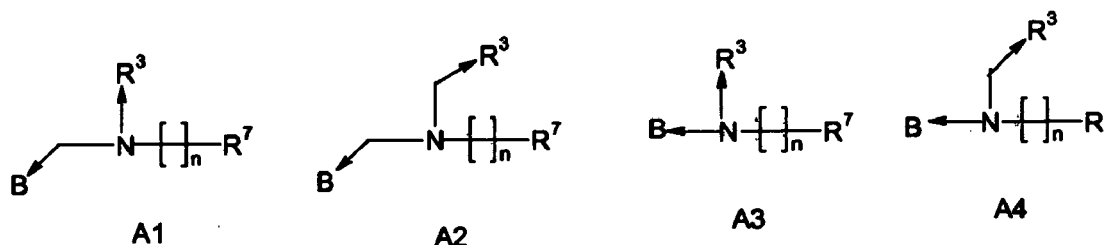
En otra realización, los moduladores de CRTH2 son agonistas parciales de CRTH2.

En otra realización, los moduladores de CRTH2 son agonistas de CRTH2.

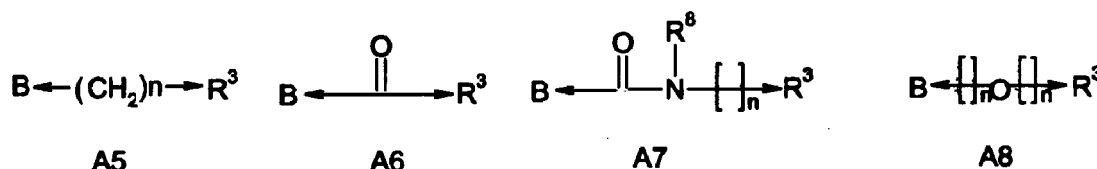
Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son adecuados para uso como medicamento.

10 Los compuestos de Fórmula (I) incluyen también sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros, sus formas de racemato y tautómeros, como también sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

A es o bien una amina seleccionada del grupo que consiste en:



o un alquilo, acilo, amino carbonilo o éter seleccionado del grupo que consiste en:



15

siendo cada n un entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es o bien 1 o 2;

20 donde R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, carboxilo, ciano, amino e hidroxilo.

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

25 B se selecciona del grupo que consiste en un alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

30 Los ejemplos de B incluyen etinilo, propinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, imidazolidinilo, 1,2,4-oxadiazolidinilo, 1,2,5-oxadiazolidinilo, 1,3,4-oxadiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, fenilo, naftilo, pirrolilo, pirimidilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, carbazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, oxolanilo, pirolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo.

De acuerdo con una realización, B se selecciona del grupo que consiste en un arilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido y un alquino sustituido o no sustituido.

35 De acuerdo con una realización, B es un grupo arilo sustituido o no sustituido (p. ej., fenilo). De acuerdo con otra realización, dicho grupo fenilo está monosustituido en la posición orto, meta o para.

- En otra realización, B es un grupo heterocicloalquilo C₃-C₈ (p. ej., piperazinilo, furilo o tienilo).
- De acuerdo con otra realización, B es un grupo alquinilo (p. ej., etinilo o propinilo).
- R¹ es o bien hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En una realización preferida, R¹ es hidrógeno.
- R² es arilo sustituido o no sustituido.
- 5 De acuerdo con una realización, R² es un grupo arilo sustituido o no sustituido (p. ej., fenilo).
- Los sustituyentes en un grupo R² sustituido se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi y tioalquilo.
- En una realización, R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi y tioalquilo.
- 10 De acuerdo con otra realización, R² está sustituido en la posición orto, meta o para. En una realización, R² es clorofenilo.
- De acuerdo con otra realización, R² es un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido (p. ej., piridinilo o tienilo).
- De acuerdo con otra realización, R² es un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (p. ej., metilo).
- R³ se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido;
- 15 donde dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido puede estar condensado a uno o más grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi, arilo, heteroarilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, amino carbonilo, nitro, sulfoxilo, sulfonilo, sulfonamida y trihalo-
- 20 alquilo C₁-C₆.
- Los ejemplos de R incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, t-butilo, fenilo, naftilo, fenantrenilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, carbazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, benzo(2,1,3)oxadiazolilo, benzo(1,2,5)oxadiazolilo, benzo[1,3]dioxol, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, 3,4-dihidro1H-benzo[4,5]diazepina-2,5-diona, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, pirimidilo, quinolizino, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalino, cinnolinilo, naftiridinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo, benzoquinolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, oxolanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, imidazolidinilo, 1,2,4-oxadiazolidinilo, 1,2,5-oxadiazolidinilo, 1,3,4-oxadiazolidinilo, isoxazolidinilo o morfolinilo.
- 30 De acuerdo con una realización, R³ es un grupo arilo sustituido o no sustituido (p. ej., fenilo o naftilo). Los sustituyentes en un grupo R³ se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo, arilo, tioalcoxi y tioalquilo.
- 35 En una realización, R³ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo, arilo, tioalcoxi y tioalquilo.
- Los ejemplos de un resto fenilo sustituido son 4-trifluorometoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2-benzamida o ácido 2-benzoico.
- En otra realización, R³ es un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido (p. ej., piridilo, quinolilo, bencimidazolilo, indolilo, piridazinilo, pirazinilo o 1,3,4-tiadiazolilo). Un ejemplo de un bencimidazol sustituido es 2-etil-2H-bencimidazolilo.
- 40 En otra realización, R es un grupo arilo condensado a un grupo heterocicloalquilo C₃-C₈ (p. ej., 1,3-dihidrobencimidazol-2-ona, 3,4-dihidro1H-benzo[4,5]diazepina-2,5-diona).
- En otra realización, R³ es un grupo heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido condensado a un grupo arilo sustituido o no sustituido (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina, 2,3-deshidrobenzol,4-oxazina, 2,3-deshidroindol o dihidrobenzo-pirrolodiazepina).
- 45 En otra realización, R³ es un grupo heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido condensado a un grupo arilo sustituido o no sustituido y a un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido (p. ej., dihidrobenzopirrolodiazepina).
- En otra realización, R³ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido (p. ej., isopropilo).
- De acuerdo con otra realización, los sustituyentes en R² o R³ se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆,

alcoxi, ciano, amino y halógeno (p. ej., metilo, etilo, butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, terc-butoxi, fenoxi, cloro, fluoro); donde alquilo, alcoxi o ariloxi están opcionalmente sustituidos con halógeno (p. ej., trifluorometilo, trifluorometoxi);

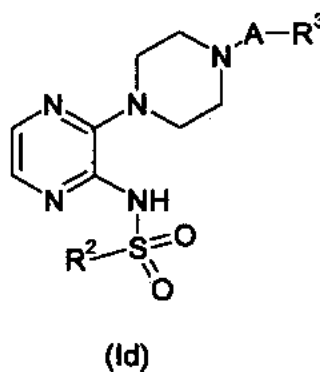
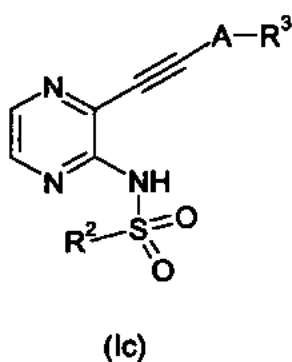
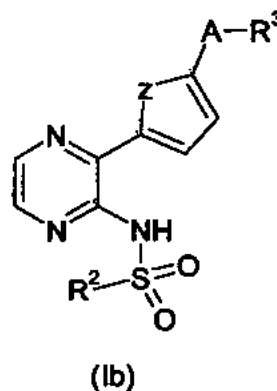
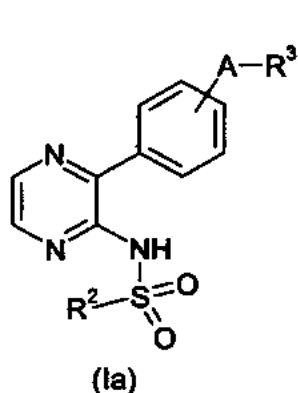
como también isómeros y mezclas de éstos para uso como medicamentos.

- 5 Otro subgrupo específico de fórmula (I) consiste en los compuestos que tienen la fórmula (I'), donde A, B, R² y R³ se definen como anteriormente y cada R puede ser independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

En una realización preferida, R¹ es hidrógeno.



- 10 Un subgrupo específico de fórmulas (I) y (I') consiste en los compuestos que tienen las fórmulas (Ia-I d), donde A, R² y R³ son como se ha definido anteriormente y Z es O o S.



- 15 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos de Fórmula I, y los compuestos de los subgrupos de Fórmulas (Ia) - (Id) que contienen un residuo básico, tal como por ejemplo una amina primaria, secundaria o terciaria o un resto piridilo, son sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables como sales de hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrógeno fosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, benzenosulfonato y *para*-toluenosulfonato.

Los compuestos de la presente invención particularmente adecuados para uso como medicamentos incluyen, en particular, aquellos del grupo que consiste en:

ES 2 369 714 T3

Ejemplo Núm.	Nombre
1	N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il} -2-(trifluorometil)bencenosulfonamida
2	2-cloro-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-metil]fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida
3	N-(3-{4-[(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)metil]fenil}pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida
4	2-cloro-N-[3-(4-{[metil(fenil)amino]metil}fenil)pirazin-2-il]bencenosulfonamida
5	2cloro-N-(3-{4-[(2-naftiloxi)metil]fenil}pirazin-2-il)-bencenosulfonamida
6	2-cloro-N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il} -+bencenosulfonamida
7	2-cloro-N-(3-{4-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil]-fenil}pirazin-2-il)bencenosulfonamida
8	2-cloro-N-(3-{4-[(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)metil]fenil}pirazin-2-il)bencenosulfonamida
9	N-(3-{4-[(1,3-benzodioxol-5-ilamino)metil]fenil}pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida
10	N-[3-(4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}fenil)pirazin-2-il]-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida
11	3-cloro-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-metil]fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida
12	4-fenoxi-N-{3-[4-{quinolin-2-ilmetil}piperazin-1-il]pirazin-2-il}-bencenosulfonamida

ES 2 369 714 T3

Ejemplo Núm.	Nombre
13	4-metil-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-metil]fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida
14	4-cloro-N-[3-(4-{{metil(fenil)amino}metil}fenil)pirazin-2-il]-bencenosulfonamida
15	4-ciano-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino)-metil]fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida
16	N-[3-(4-{{(4-Fluoro-fenil)-metil-amino}metil}-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
17	N-(3-{4-{{(Metil-fenil-amino)-metil}-fenil}-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
18	N-[3-(4-{{(4-Ciano-fenil)-metil-amino}metil}-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
19	N-{3-[4-(4-Fluoro-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
20	N-(3-{4-{{(Etil-fenil-amino)-metil}-fenil}-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
21	N-{3-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
22	N-[3-(4-{{(3-Fluoro-fenil)-metil-amino}metil}-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
23	N-{3-[4-(6-Cloro-piridin-3-iloimetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
24	N-{3-[4-(2-Piridin-2-il-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida

ES 2 369 714 T3

Ejemplo Núm.	Nombre
25	N-{3-[4-(5-Fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
26	N-[3-(4-Fenoximetil-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
27	N-[3-(4-[[4-Cloro-fenil]-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
28	2-Cloro-N-[3-(4-[[4-ciano-fenil]-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida
29	N-[3-(4-[[3,4-Dicloro-fenil]-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
30	N-{3-[4-(4-Ciano-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
31	N-{3-[4-(6-Fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
32	2-Cloro-N-[3-[4-(5-metoxi-2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida
33	N-{3-[4-(4-Metoxi-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
34	N-(3-[4-[(Bencil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-cloro-bencenosulfonamida
35	N-{3-[4-(2,3-Dihidro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida

Ejemplo Núm.	Nombre
36	N-[3-(4-[[[2,4-Dicloro-fenil-metil-amino]-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
37	N-{3-[4-(3-Cloro-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
38	2-Cloro-N-[3-(4-[[[2,4-difluoro-fenil)-metil-amino]-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-bencenosulfonamida
39	N-{3-[4-(2-Metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
40	2-Cloro-N-{3-[4-(5-fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-bencenosulfonamida
41	2-Cloro-N-[3-(4-[[[2-fluoro-fenil)-metil-amino]-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-bencenosulfonamida
42	2-Cloro-N-{3-[4-(2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-bencenosulfonamida
43	N-(3-{4-[[[Bencil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida
44	2-Cloro-N-(3-{4-[[[etil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il}-bencenosulfonamida
45	N-{3-[4-(5Cloro-2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida

En un segundo aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una pirazina sulfonamida 2,3 sustituida de acuerdo con la Fórmula (I), junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En un tercer aspecto, la invención provee el uso de pirazina sulfonamida 2,3 sustituida de acuerdo con las fórmulas (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada entre enfermedades alérgicas tales como asma alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto alérgica y urticaria, miositis y otras enfermedades con un componente inflamatorio tales como artritis

reumatoide, artrosis y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y otras enfermedades y trastornos asociados con la actividad de CTRH2.

En un cuarto aspecto, la invención provee un uso para el tratamiento y/o la prevención en un paciente que padece una enfermedad seleccionada entre enfermedades alérgicas tales como asma alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto alérgica, y urticaria, miositis, trastornos neurodegenerativos tales como dolor neuropático, y otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, artrosis y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y otras enfermedades y trastornos asociados con actividad de CTRH2, administrando una pirazina sulfonamida 2,3 sustituida de acuerdo con la Fórmula (I).

El término "prevenir", como se emplea en esta memoria, se debe entender como prevenir, inhibir, aliviar o revertir, total o parcialmente, uno o más síntomas o causas de enfermedad alérgica o dermatitis inflamatoria.

En un quinto aspecto, la invención provee el uso de una sulfonamida pirazina 2,3 sustituida de Fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica útil en una diversidad de terapias, incluyendo la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre enfermedades alérgicas tales como asma alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto alérgica y urticaria, miositis, trastornos neurodegenerativos tales como dolor neuropático, y otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, artrosis y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y otras enfermedades y trastornos asociados con actividad de CTRH2.

La invención provee además el uso de una pirazina sulfonamida 2,3 sustituida de Fórmula (I) para prevenir y/o tratar una enfermedad seleccionada entre enfermedades alérgicas tales como asma alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto alérgica y urticaria, miositis, trastornos neurodegenerativos tales como dolor neuropático, y otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, artrosis y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y otras enfermedades y trastornos asociados con la actividad de CTRH2.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente convencionalmente empleado, pueden disponerse en la forma de composiciones farmacéuticas y sus dosis unitarias, y en una forma tal que puedan emplearse como sólidos, tal como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos, tal como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con los mismos, para uso oral, o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo uso subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitarias pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad adecuada y eficaz del ingrediente activo proporcionada con el intervalo de dosificación diario que se vaya a emplear.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) de la presente invención típicamente se administran en la forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden prepararse en un modo conocido en la técnica farmacéutica y comprenden por lo menos un compuesto activo. En general, los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrado típicamente será determinada por un médico, en vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la intensidad de los síntomas del paciente, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de estas invenciones pueden administrarse mediante una diversidad de rutas, incluyendo la ruta oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas de principio activo, o polvos de principio activo. Más comúnmente, no obstante, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar la dosificación precisa. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas pre-rellenas, pre-medidas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos o cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el derivado de metileno amida sustituido según la invención usualmente es un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) siendo el resto diversos vehículos y auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, saboríferos y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido alginico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un adhesivo tal como dióxido de silicio coloidal; un edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un saborífero tal como menta, metilsalicilato o saborizante de naranja.

Las composiciones inyectables típicamente se basan en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se mencionó anteriormente, los derivados de metileno amida sustituidos de Fórmula (I) en dichas composiciones típicamente representan un componente menor, frecuentemente en el intervalo de 0,05 a 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

5 Los componentes anteriormente descritos para composiciones administradas oralmente o inyectables son puramente representativos. Otros materiales, como también técnicas de procesamiento y similares se exponen en la Parte 5 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pensilvania

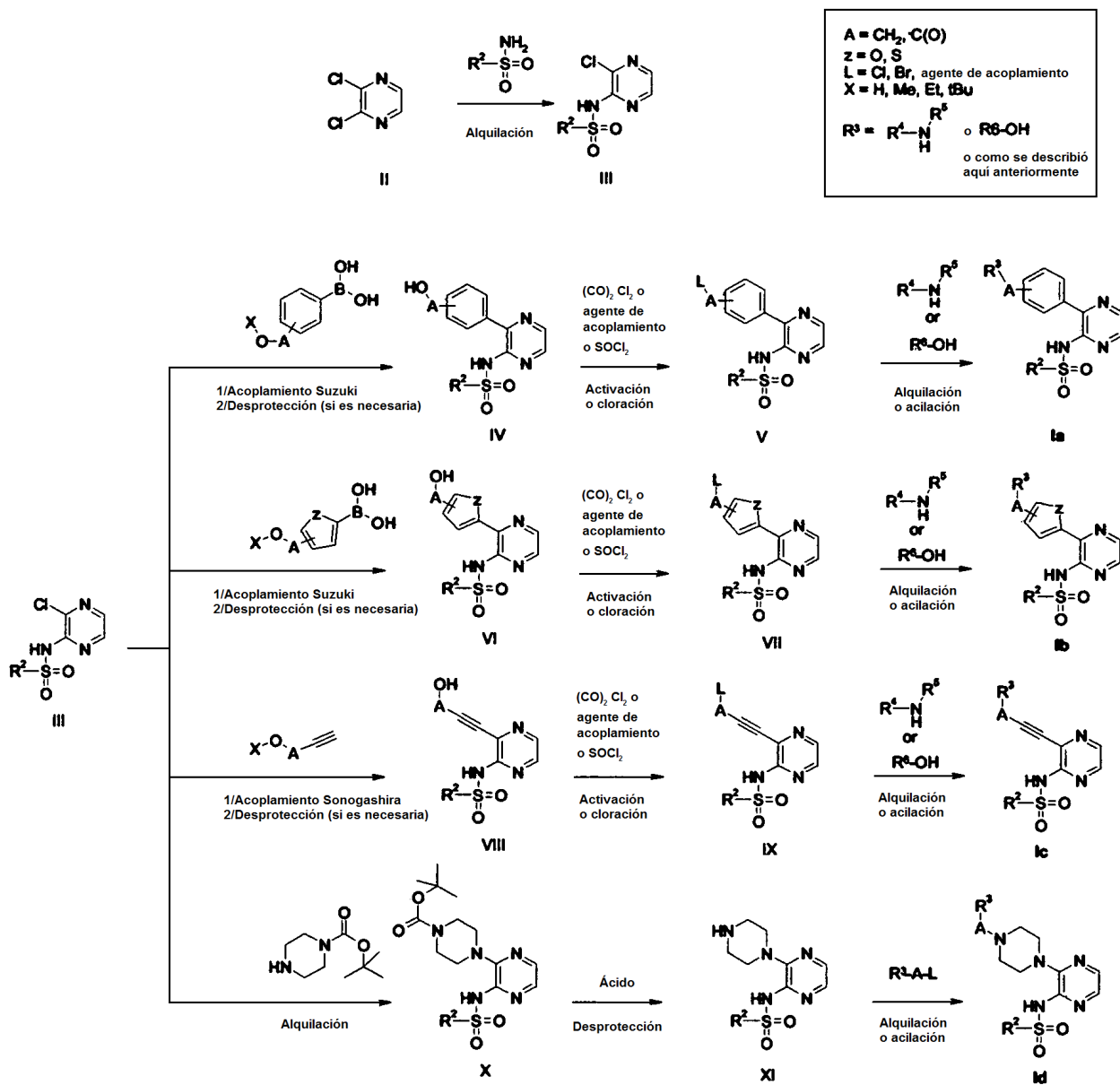
10 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Se puede encontrar también una descripción de materiales de liberación sostenida representativos en los materiales que se incorporan en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

En un sexto aspecto, la invención provee nuevas pirazina sulfonamidas 2,3-sustituidas de Fórmulas (Ia) - (Id) en las que A, R² y R³ son como se definieron anteriormente en este documento. Los nuevos compuestos de Fórmulas (Ia) - (Id) son en particular aquellos del grupo que consiste en:

- 15 N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
 2-cloro-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-metil]fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida,
 N-(3-[4-[(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)metil]fenil]pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
 2-cloro-N-[3-(4-[[metil(fenil)amino]metil]fenil]pirazin-2-il)]bencenosulfonamida,
 2-cloro-N-(3-[4-[(2-naftiloxi)metil]fenil]pirazin-2-il)-bencenosulfonamida,
 20 2-cloro-N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il}-+bencenosulfonamida,
 2-cloro-N-(3-[4-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil]-fenil]pirazin-2-il)bencenosulfonamida,
 2-cloro-N-(3-[4-[(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)metil]fenil]pirazin-2-il)bencenosulfonamida,
 N-(3-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilamino)metil]fenil]pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[[3-metoxibencil]oxi]metil]fenil]pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
 25 3-cloro-N-{3-[4-{{metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-metil]fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[[4-clorofenil](metil)amino]metil]fenil]pirazin-2-il]-tiofeno-2-sulfonamida,
 4-fenoxi-N-{3-[4-(quinolin-2-ilmetil)]piperazin-1-il]pirazin-2-il}-bencenosulfonamida,
 4-metil-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-metil]fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[3-(4-[[metil(fenil)amino]metil]fenil]pirazin-2-il)]bencenosulfonamida,
 30 4-ciano-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino)-metil]fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[[4-Fluoro-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-(3-[4-[(Metil-fenil-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[[4-Ciano-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-{3-[4-(4-Fluoro-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 35 N-(3-[4-[(Etil-fenil-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-{3-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[[3-Fluoro-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-{3-[4-(6-Cloro-piridin3-iloximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-{3-[4-(2-Piridin-2-il-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 40 N-{3-[4-(5-Fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-Fenoximetil-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,

- N-[3-(4-[(4-Cloro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-(4-[(4-ciano-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[(3,4-Dicloro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-(4-Ciano-fenoximetil)-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 5 N-[3-(4-(6-Fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-(4-(5-metoxi-2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil)-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-(4-Metoxi-fenoximetil)-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-(3-(4-[(Bencil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil)-pirazin-2-il)-2-cloro-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-(2,3-Dihidro-indol-1-ilmetil)-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 10 N-[3-(4-[(2,4-Dicloro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-(3-Cloro-fenoximetil)-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-(4-[(2,4-difluoro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-(2-Metil-indol-1-ilmetil)-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-(4-(5-fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil)-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 15 2-Cloro-N-[3-(4-[(2-fluoro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-(4-(2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil)-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-(3-(4-[(Bencil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil)-pirazin-2-il)-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-(3-(4-[(etil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil)-pirazin-2-il)-bencenosulfonamida, y
 N-[3-(4-(5-Cloro-2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida.
- 20 En un séptimo aspecto, la invención provee un método de síntesis de un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia)-(Id).
- Las sulfonamidas 2-3 sustituidas ejemplificadas en la presente invención se pueden preparar a partir de materiales fácilmente disponibles, usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se ha de apreciar que si bien se exponen condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.), se pueden utilizar otras condiciones experimentales, a menos que se indique lo contrario.
- 25 Las condiciones de reacción óptimas podrán variar con los reaccionantes o disolventes particulares que se utilicen, pero dichas condiciones podrán ser determinadas por el experto en la técnica, usando procedimientos de optimización de rutina.
- Se expone una descripción general de los métodos para preparar los compuestos de Fórmula (I) en el documento WO 04/058265 (PCT/GB03/005668).
- 30 El planteamiento sintético general para obtener los compuestos de Fórmulas (Ia)-(Id) se representa en el Esquema 1. Allí, se pueden preparar derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituidas de acuerdo con la fórmula general I, en las etapas químicas 4 a 5, de 2,3-dicloropirazina comercialmente disponible. Los protocolos sintéticos se señalan en los Esquemas 1 a 10.

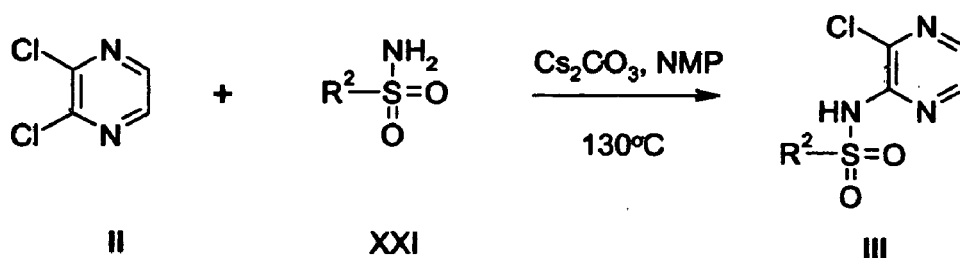
Esquema 1



5 En un método más específico, los derivados de sulfonamida XXI, donde R², definido como anteriormente, se hace reaccionar con la 2,3-dicloropirazina II para dar los correspondientes compuestos de 3-cloropirazina sulfonamida III. Se pueden utilizar diversas condiciones de reacción para efectuar esta primera etapa de reacción, p. ej., mediante el uso de un derivado de sulfonamida XXI en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio o similar. Esta reacción puede realizarse en disolventes como NMP, DMF o DMA a diversas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos XXI y II, por el método tradicional térmico o de microondas, usando

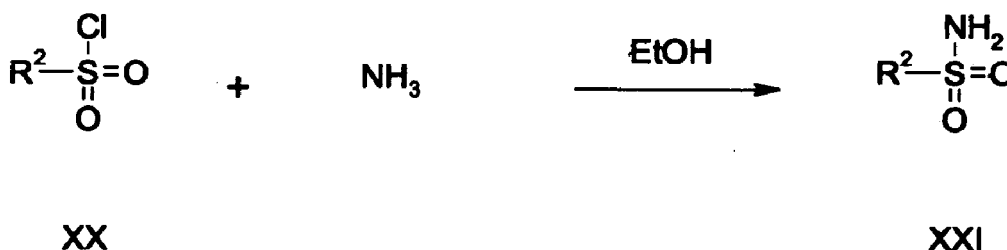
10 condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica o que se muestran en el Esquema 2, a continuación:

Esquema 2



Los derivados de sulfonamida XXI se obtienen de fuentes comerciales o se pueden preparar por tratamiento de los correspondientes cloruros de sulfonilo XX, usando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica, con una solución de amoníaco 2M en EtOH o dioxano a temperatura ambiente durante 1 hora, o a distintas temperaturas dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos XXI, por el método térmico tradicional o usando tecnología de microondas, empleando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica o que se muestran en el Esquema 3, a continuación.

Esquema 3



10

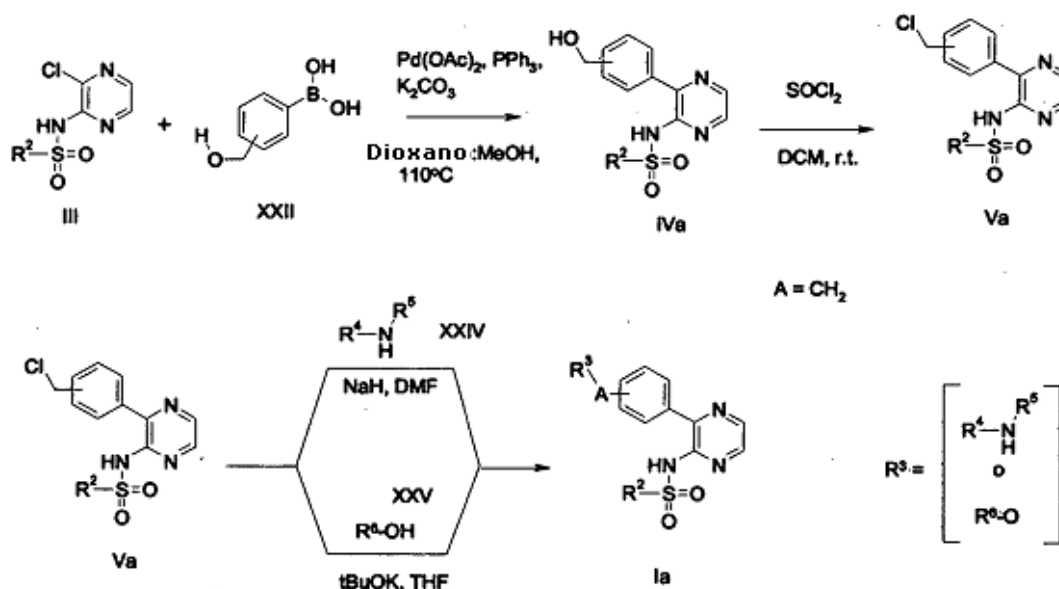
Los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida de acuerdo con la fórmula general la se pueden obtener en 3 etapas subsiguientes, dependiendo de la disponibilidad de los materiales de partida y los bloques de construcción. Se muestra una ruta sintética en el Esquema 4. En una primera etapa, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida IVa se aíslan después de la condensación de los compuestos 3-cloropirazina III con los ácidos borónicos XXII. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de catalizadores de paladio apropiados tales como diacetato de paladio y en disolventes como dioxano, metanol o solución que contiene ambos disolventes en distintas relaciones. Esta reacción se puede llevar a cabo a diversas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos III, por el método térmico tradicional o usando tecnología de microondas, empleando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

En una etapa posterior, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida Va, donde el sustituyente R^2 es como se definió anteriormente, se aíslan después de la cloración de los compuestos intermedios IVa en presencia de cloruro de tionilo. Esta reacción por lo general se realiza a temperatura ambiente en disolventes como diclorometano, dicloroetano o DMF, usando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

En una etapa posterior, como se muestra en el Esquema 4, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida Va, pueden tratarse con diversos nucleófilos, p. ej., una amina XXIV o alcohol XXV, donde R^4 , R^5 , R^6 se seleccionan independientemente entre el grupo de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o sistemas de anillos condensados de los ya mencionados para dar el derivado de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida la esperado. El desplazamiento nucleófilo del átomo de cloro del resto bencílico por la amina XXIV o el alcohol XXV, se logra por tratamiento con una base apropiada tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio en condiciones anhidras, en presencia o ausencia de, p. ej., yodo sódico o tetrabutilamonio yodo como catalizador en disolventes tales como DMF, THF o disolventes similares. Esta reacción se puede llevar a cabo a distintas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos Va, XXIV y XXV, por el método térmico tradicional o usando tecnología de microondas, empleando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica

35

Esquema 4.

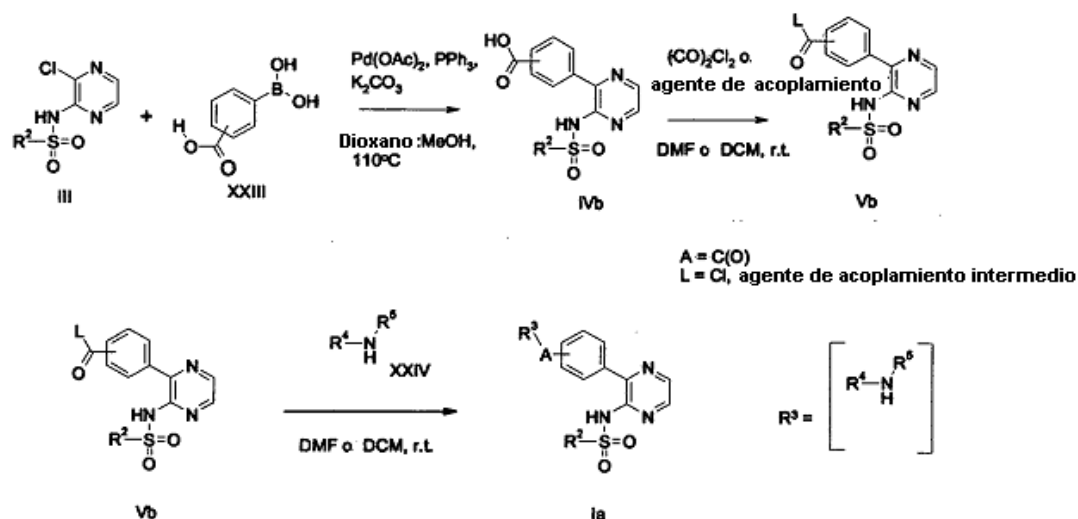


Los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida de acuerdo con la fórmula general Ia pueden también obtenerse en 3 etapas subsiguientes, dependiendo de la disponibilidad de los materiales de partida y los bloques de construcción. Otra ruta sintética se muestra en el Esquema 5. En una primera etapa, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituidos IVb se aíslan después de la condensación de los compuestos de 3-cloropirazina sulfonamida III con los ácidos borónicos XXIII. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de catalizadores de paladio apropiados, tales como diacetato de paladio, y en disolventes como dioxano, metanol o una solución que contiene ambos disolventes en distintas relaciones. Esta reacción se puede llevar a cabo a distintas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos III, por el método térmico tradicional o usando tecnología de microondas, empleando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

En una etapa subsiguiente, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida Vb, donde el sustituyente R² es como se definió anteriormente, se aíslan o bien después de la cloración de los compuestos intermedios IVb en presencia de cloruro de oxalilo o después del tratamiento de los compuestos IVb con un reactivo de acoplamiento apropiado tal como DCC, HATU o reactivo de Mukayama en presencia de una base como DIPEA o trietilamina. Estas reacciones usualmente se llevan a cabo a temperatura ambiente en disolventes como diclorometano, dicloroetano o DMF, usando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

En una etapa final, como se muestra en el Esquema 5, el derivado de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida Vb puede tratarse con diversos nucleófilos, p. ej., una amina XXIV, para dar el derivado de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida Ia esperado. La formación del enlace amida se logra por tratamiento con una base apropiada tal como DIPEA o trietilamina, en disolventes tales como DMF, THF o disolventes similares. Esta reacción se puede llevar a cabo a distintas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos Vb y XXIV, por el método térmico tradicional o usando tecnología de microondas, empleando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

Esquema 5

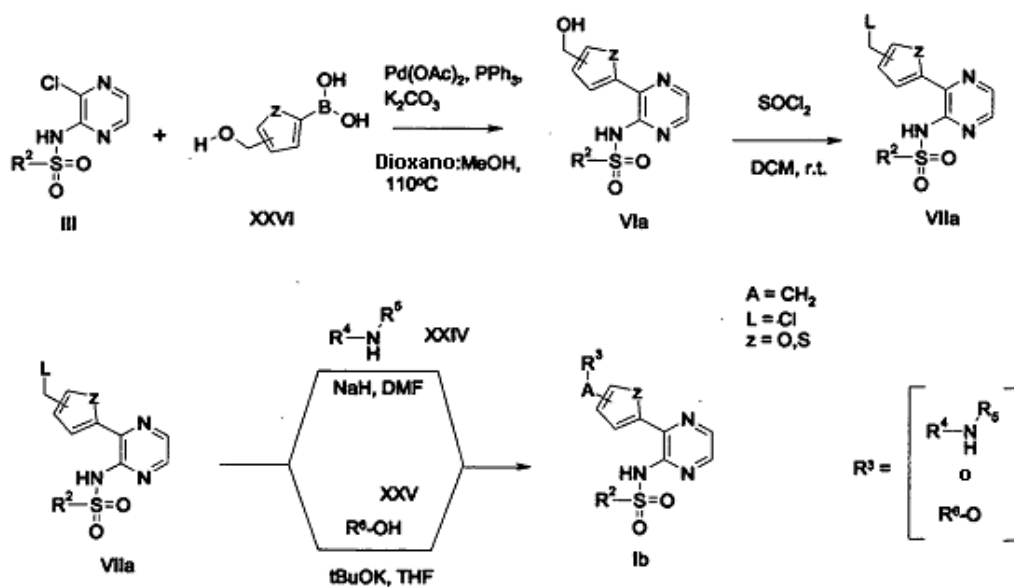


Los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida de acuerdo con la fórmula general Ib se pueden obtener en 3 etapas subsiguientes, dependiendo de la disponibilidad de los materiales de partida y los bloques de construcción. Una ruta sintética se muestra en el Esquema 6. En una primera etapa, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida VIIa se aíslan después de la condensación de los compuestos de 3-cloropirazina sulfonamida III con los ácidos borónicos XXVI. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de catalizadores de paladio apropiados, tales como diacetato de paladio, y en disolventes como dioxano, metanol o una solución que contiene ambos disolventes en distintas relaciones. Esta reacción se puede llevar a cabo a distintas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos III, por el método térmico tradicional o usando tecnología de microondas, empleando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

En una etapa subsiguiente, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida VIIa, donde el sustituyente R^2 es como se definió anteriormente, se aíslan después de la cloración de los compuestos intermedios VIa en presencia de cloruro de tionilo. Esta reacción usualmente se lleva a cabo a temperatura ambiente en disolventes como diclorometano, dicloroetano o DMF, usando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

En una etapa posterior, como se muestra en el Esquema 6, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida VIIa se pueden tratar con diversos nucleófilos, p. ej., una amina XXIV o alcohol XXV, para dar el derivado de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida Ib esperado. El desplazamiento nucleófilo del átomo de cloro del resto bencílico por la amina XXIV o el alcohol XXV se lleva a cabo por tratamiento con una base apropiada, tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio bajo condiciones anhidras, en presencia o ausencia de, p. ej., yodo sódico o tetrabutilamonio yodo como catalizador en disolventes tales como DMF, THF o similares. Esta reacción se puede llevar a cabo a distintas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos VIIa, XXIV y XXV, por el método térmico tradicional o usando tecnología de microondas, usando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

Esquema 6



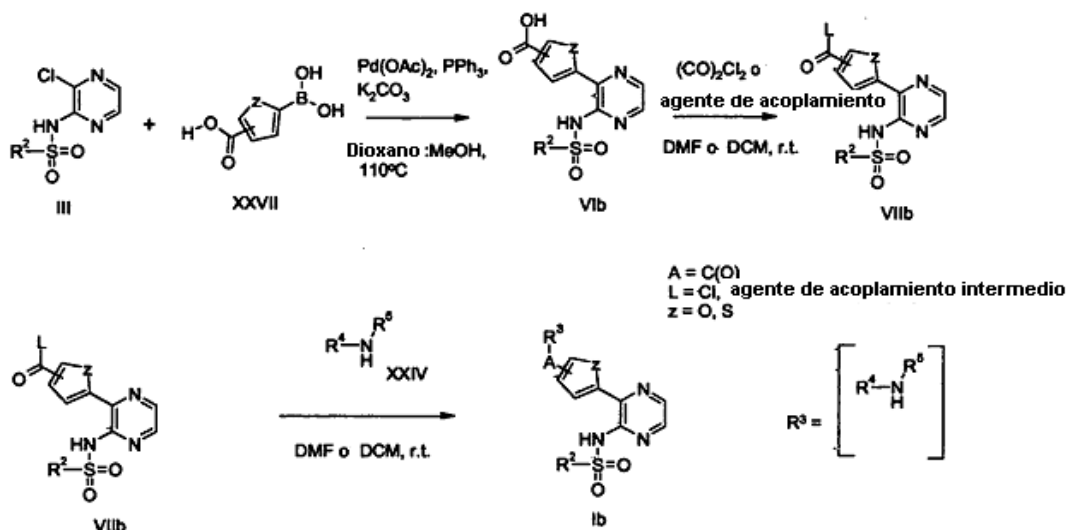
5 Los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida de acuerdo con la fórmula general Ib pueden también obtenerse en 3 etapas subsiguientes, dependiendo de la disponibilidad de los materiales de partida y los bloques de construcción. Otra ruta sintética se muestra en el Esquema 7. En una primera etapa, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida VIb se aíslan después de la condensación de los compuestos de 3-cloropirazina sulfonamida III con los ácidos borónicos XXVII. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de catalizadores de paladio apropiados, tales como diacetato de paladio, y en disolventes como dioxano, metanol, o una solución que contiene ambos disolventes en distintas relaciones. Esta reacción también se puede realizar a distintas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos III, por el método térmico tradicional o usando tecnología de microondas, usando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

15 En una etapa subsiguiente, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida VIIb, donde el sustituyente R² es como se definió anteriormente, se aíslan o bien después de la cloración de los compuestos intermedios VIb en presencia de cloruro de oxalilo o después del tratamiento de los compuestos VIb con un reactivo de acoplamiento apropiado tal como DCC, HATU o reactivo de Mukayama en presencia de una base como DIPEA o trietilamina. Estas reacciones usualmente se llevan a cabo a temperatura ambiente en disolventes como diclorometano, dicloroetano o DMF, usando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

20 En una etapa final, como se muestra en el Esquema 7, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida VIIb se pueden tratar con diversos nucleófilos, p. ej., una amina XXIV, para dar los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida Ib esperados. La formación del enlace amida se logra por tratamiento con una base apropiada, tal como DIPEA o trietilamina, en disolventes tales como DMF, THF o disolventes similares. Esta reacción se puede llevar a cabo a distintas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos VIIb y XXIV, por el método térmico tradicional o usando tecnología de microondas, empleando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica

25

Esquema 7

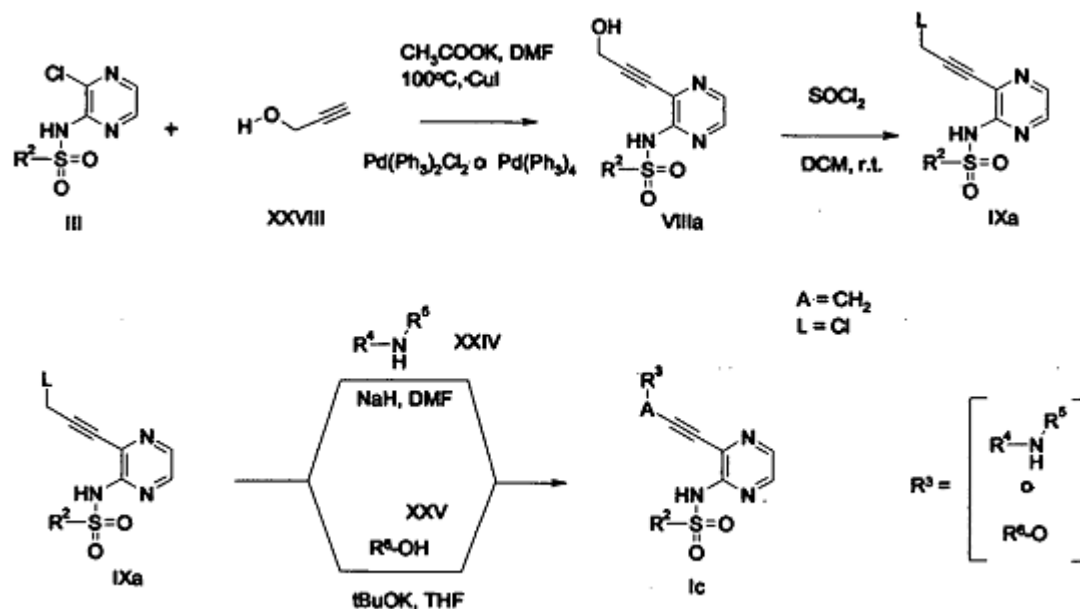


Los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituída de acuerdo con la fórmula general Ic se pueden obtener en 3 etapas subsiguientes, dependiendo de la disponibilidad de los materiales de partida y los bloques de construcción. Una ruta sintética se muestra en el Esquema 8. En una primera etapa, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituída VIIIa se aíslan después de la condensación de los compuestos de 3-cloropirazina sulfonamida III con el acetileno XXVII. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de catalizadores de paladio apropiados, tales como tetraquis trifenilfosfina paladio o $Pd(Ph_3)_2Cl_2$ en presencia de yoduro de cobre y acetato de potasio, en disolventes como dioxano, DMF, o una solución que contiene ambos disolventes en distintas relaciones. Esta reacción se puede llevar a cabo a distintas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos III, por el método térmico tradicional o usando tecnología de microondas, empleando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

En una etapa subsiguiente, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituída IXa, en donde el sustituyente R^2 es como se definió anteriormente, se aíslan después de la cloración de los compuestos intermedios VIIIa en presencia de cloruro de tionilo. Esta reacción usualmente se lleva a cabo a temperatura ambiente en disolventes como diclorometano, dicloroetano o DMF, usando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

En una etapa posterior, como se muestra en el Esquema 8, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituída IXa pueden tratarse con diversos nucleófilos, p. ej., una amina XXIV o alcohol XXV, para dar los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituída Ic esperados. El desplazamiento nucleófilo del átomo de cloro del resto bencílico por la amina XXIV o el alcohol XXV se logra por tratamiento con una base apropiada, tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio bajo condiciones anhidras, en presencia o ausencia de, p. ej., yodo de sodio o tetrabutilamino yodo como catalizador en disolventes tales como as DMF, THF o disolventes similares. Esta reacción se puede llevar a cabo a distintas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos IXa, XXIV y XXV, por el método térmico tradicional o usando tecnología de microondas, empleando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

Esquema 8



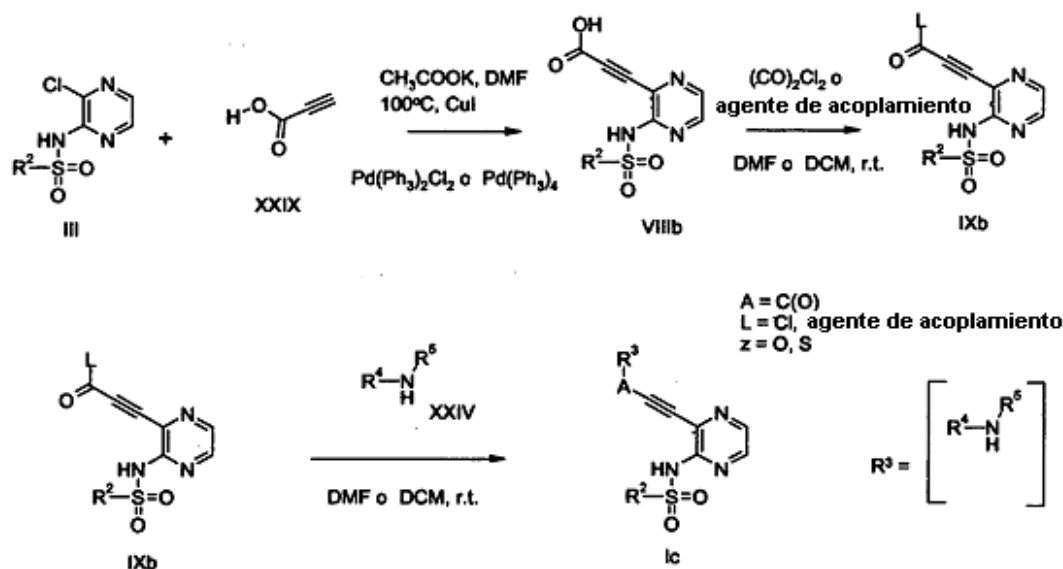
5 Los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida de acuerdo con la fórmula general Ic pueden también obtenerse en 3 etapas subsiguientes, dependiendo de la disponibilidad de los materiales de partida y los bloques de construcción. Otra ruta sintética se muestra en el Esquema 9. En una primera etapa, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida VIIIb se aíslan después de la condensación de los compuestos de 3-cloropirazina sulfonamida III con el acetileno XXIX. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de catalizadores de paladio apropiados tales como tetraquis trifenil fosfina paladio o $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ en presencia de yoduro de cobre y acetato de potasio en disolventes como dioxano, DMF o una solución que contiene ambos disolventes en distintas relaciones. Esta reacción se puede llevar a cabo a distintas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos III, por el método tradicional o usando tecnología de microondas, usando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

15 En una etapa subsiguiente, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida IXb, donde el sustituyente R es como se definió anteriormente, se aíslan o bien después de la clonación de los compuestos intermedios VIIIb en presencia de cloruro de oxalilo o después del tratamiento de los compuestos VIIIb con un reactivo de acoplamiento apropiado tal como DCC, HATU o reactivo de Mukayama en presencia de una base como DIPEA o trietilamina. Estas reacciones usualmente se realizan a temperatura ambiente en un disolvente como diclorometano, dicloroetano o DMF, usando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

20 En una etapa final, como se muestra en el Esquema 9, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida IXb se pueden tratar con diversos nucleófilos, p. ej., una amina XXIV, para dar el derivado de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida Ic esperado. La formación del enlace amida se logra por tratamiento con una base apropiada, tal como DIPEA o trietilamina, en disolventes tales como DMF, THF o disolventes similares. Esta reacción se lleva a cabo a distintas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos IXb y XXIV, por el método térmico tradicional o usando tecnología de microondas, empleando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica

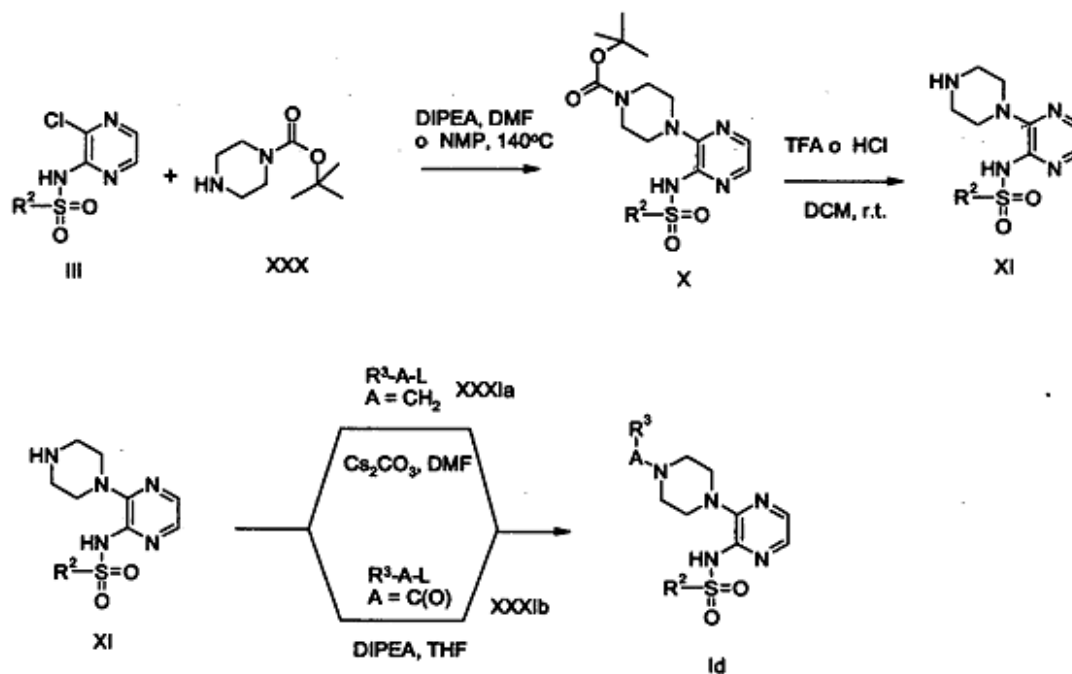
25

Esquema 9



Los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituída de acuerdo con la fórmula general Id se pueden obtener en 3 etapas subsiguientes, dependiendo de la disponibilidad de los materiales de partida y los bloques de construcción. Una ruta sintética se muestra en el Esquema 10. En una primera etapa, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituída X se aíslan después de la condensación de los compuestos de 3-cloropirazina III con el éster terc-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico XXX. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base apropiada tal como DIPEA o trietilamina, en disolventes como NMP, DMF o una solución que contiene ambos disolventes en distintas relaciones. Esta reacción se puede llevar a cabo a distintas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos III, por el método térmico tradicional o usando tecnología de microondas, empleando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica. En una etapa subsiguiente, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituída XI, donde el sustituyente R se desprotege bajo condiciones ácidas usando solución de TFA o HCl en diferentes concentraciones. Esta reacción usualmente se lleva a cabo a temperatura ambiente en disolventes como diclorometano, dicloroetano o DMF, usando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica. En una etapa posterior, como se muestra en el Esquema 10, los derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituída X se pueden tratar o bien con distintos nucleófilos, p. ej., un alquilhaluro XXXIa en presencia de una base apropiada tal como CS_2CO_3 , DIPEA o trietilamina, o también con un cloruro de acilo o ácido carboxílico XXXIb inicialmente preactivado por tratamiento con un reactivo de acoplamiento apropiado tal como DCC, reactivo de Mukayama, PyBrop, con el fin de dar el derivado de pirazina sulfonamida 2,3-sustituída Id esperado. El desplazamiento nucleófilo del átomo de haluro o la formación del enlace amida respectivamente, con el alquilhaluro XXXIa o un cloruro de acilo o ácido carboxílico XXXIb puede realizarse a distintas temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos XI, XXXIa o XXXIb, por el método tradicional o usando tecnología de microondas, empleando condiciones estándar conocidas por el experto en la técnica.

Esquema 10



Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

- 5 min (minuto), h (hora), g (gramo), MHz (Megahertz), ml (mililitro), mmol (milimol), mM (milimolar), RT (temperatura ambiente), ATP (Adenosina trifosfato), BSA (albúmina de suero bovino), DCM (diclorometano), DCC (diciclohexilcarbodiimida), DIPEA (di-isopropil etilamina), DMSO (Dimetilsulfóxido), reactivo de Mukayama (yoduro de 1-metil-2-cloropiridinio), DMF (Dimetilformamida), CsCO₃ (Carbonato de cesio), cHex (Ciclohexanos), Et₃N (Trietilamina), EtOAc (Acetato de etilo), EtOH (Etanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), NaI (Yodo de sodio), NaH (Hidruro de sodio), NaHCO₃ (Bicarbonato de sodio), NH₄Cl (Cloruro de amonio), TEA (Trietilamina), TFA (Ácido trifluoroacético), THF (Tetrahidrofurano), Pd(PPh₃)₄ (tetraquis trifenilfosfina paladio), CuI (Yoduro de cobre), Pd(OAc)₂(Acetato de paladio II), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (Bis(Cloruro de trifenilfosfina) paladio II), CH₃COOK (Acetato de potasio), PPh₃ (Trifenilfosfina), HATU (Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-Azabenzotriazol-1-il)uranio), (CO)₂Cl₂ (Cloruro de oxalilo), SOCl₂ (Cloruro de tionilo), tBuOK (Terc-butóxido de potasio), MeOH (Metanol), MgSO₄ (Sulfato de magnesio), NMP N-Metil pirrolidinona, PetEther (Éter de petróleo), rt (temperatura ambiente). HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución), FC (Cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice), MS (Espectrometría de masas), NMR (Resonancia magnética nuclear), PBS (Solución salina tamponada con fosfato), SPA (Ensayo de proximidad de centelleos), TLC (Cromatografía en capa fina), UV (Ultravioleta).

Si el conjunto anteriormente mencionado de métodos sintéticos no es aplicable para obtener los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y/o los intermedios necesarios para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I), se deben usar métodos de preparación adecuados, conocidos por el experto en la técnica. En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de Fórmula (I) dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la facilidad para disponer de los intermedios necesarios; nuevamente, dichos factores serán apreciados por el experto en la técnica. Para todos los métodos de protección y desprotección, véanse Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag "Stuttgart, Nueva York, 1994 y, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999.

Los compuestos de la presente invención se pueden aislar en asociación con moléculas de disolventes por cristalización a partir de la evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), que contienen un centro básico, se pueden preparar en un modo convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre se puede tratar con un ácido adecuado, ya sea puro o en una solución adecuada, y la sal resultante aislarse por filtración o por evaporación al vacío del disolvente de reacción. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener en un modo análogo, tratando una solución del compuesto de Fórmula (I) con una base adecuada. Se pueden formar ambos tipos de sales o interconvertirse usando técnicas de resinas de intercambio iónico.

A continuación, la presente invención se ilustrará mediante algunos ejemplos, los cuales no se interpretarán como

limitantes del alcance de la invención.

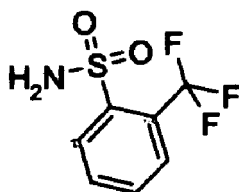
PARTE EXPERIMENTAL

Los datos de HPLC, NMR y MS provistos en los ejemplos descritos a continuación se obtienen de la siguiente manera: HPLC: columna Waters Symmetry C8 50 x 4,6 mm, Condiciones: MeCN/H₂O, 5 a 100% (8 min), trazado máx 230-400 nm; espectro de masas: PE-SCIEX API 150 EX (APCI y ESI), espectros de LC/MS: Waters ZMD (ES); ¹H-NMR: Broker DPX-300MHz.

Las purificaciones de HPLC preparativa se llevan a cabo con el sistema de HPLC Waters Prep LC 4000 equipado con columnas Prep Nova-Pak[®]HR C186 μm 60 Å, 40x30mm (hasta 100mg) o con XTerra[®] Prep MS C8, 10 μm, 50x300mm (hasta 1g). Todas las purificaciones se realizan con un gradiente de MeCN/H₂O 0,09% TFA. La HPLC de fase inversa semipreparativa se realiza con el sistema Biotage Parallelex Flex equipado con columnas Supelcosil[™] ABZ+Plus (25 cm x 21,2 mm, 12 μm); detección UV a 254 nm y 220 nm; flujo 20 mL/min (hasta 50 mg). El análisis de TLC se realiza en placas Merck Precoated 60 F₂₅₄. Las purificaciones por cromatografía ultrarrápida se realizan en un soporte de SiO₂, usando mezclas de ciclohexano/EtOAc o DCM/MeOH como eluyentes.

Intermedio 1:2-(trifluorometil)benzenosulfonamida

15 (cf. Esquema 3, compuesto XXI)

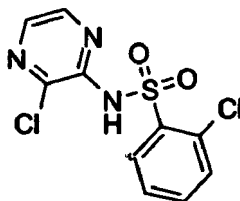


A una solución de cloruro de 2-(trifluorometil)benzenosulfonilo (5g; 20,44 mmol; 1,00 eq.) en THF anhidro (5,00 ml) se le añadió una solución de 71 ml de amoníaco en etanol 2M en nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se redisolvió en EtOAc (150 mL) y después se lavó con solución saturada acuosa de NH₄Cl (50mL) y salmuera (50mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para dar 2-(trifluorometil)benzenosulfonamida pura en forma de un sólido amarillento (4,6g, 89% de rendimiento, 98,6% pureza de HPLC). Este compuesto se utilizó como tal en la siguiente reacción.

1H NMR (300MHz, CDCl₃); 5,0 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 8,3 (m, 1H). MS(EST): 224.1.

Intermedio 2:2-cloro-N-(3-cloropirazin-2-il)benzenosulfonamida

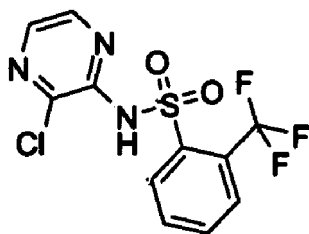
25 (cf. Esquema 2, compuesto III)



Se agitaron 2,3-dicloropirazina (1g; 6,71 mmol; 1,00 eq.) y 2-diclorobencenosulfonamida (1,29g; 6,71mmol; 1,00 eq.) en NMP (9ml). A esta mezcla de reacción se le añadió carbonato de cesio (2g; 6mmol; 0,90 eq.) y la mezcla de reacción se agitó y calentó hasta 130°C durante 20h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió a agua 98ml y se lavó con AcOEt (2x30ml). La fase acuosa se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con AcOEt (3x60ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (10ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por Flash master usando un gradiente AcOEt/cHex 2:8 a AcOEt 100% en 45 min, el compuesto del título se aisló después de la filtración y evaporación. El sólido se recrystalizó en una mezcla EtOAc:Chex (30:70) para dar la 2-cloro-N-(3-cloropirazin-2-il)benzeno sulfonamida pura en forma de un sólido amarillento (1g, 49% de rendimiento, 100% pureza por HPLC).

1H NMR (300MHz, CDCl₃); 7,3-7,5 (m, 3H), 7,8-8,0 (m, 3H), 8,3 (m, 1H), MS(ESI⁺): 304,1;MS(ESI⁻): 302,0.

Intermedio 3: N-(3-cloropirazin-2-il)-2-(trifluorometil)benzenosulfonamida (cf Esquema 2, compuesto III)

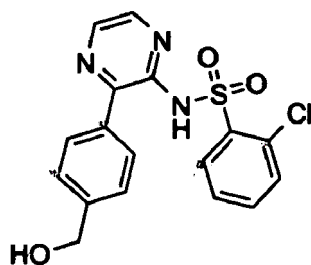


Siguiendo el método general señalado para el Intermedio 2, comenzando por 2,3-dicloropirazina y 2-(trifluorometil)bencenosulfonamida, se aisló el compuesto del título, después de la evaporación y cristalización, como un sólido amarillento con 63% de rendimiento (97% de pureza por HPLC).

5 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃); 7,6-7,8 (m, 4H), 7,9-8,1 (m, 2H), 8,5 (m, 1H), MS(ESI⁺): 338,0; MS(ESI⁻): 336,0.

Intermedio 4: 2-cloro-N-{3-[4-(hidroximetil)fenil]pirazin-2-il} bencenosulfonamida

(cf. Esquema 4, compuesto IVa)

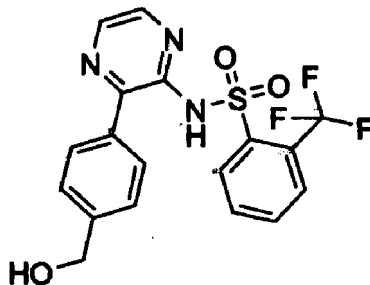


10 Se disolvieron 2-cloro-N-(3-cloropirazin-2-il)bencenosulfonamida (2,2g; 7,23 mmol; 1,00 eq.) y ácido 4-hidroximetil benceno borónico (1,21 g; 7,96 mmol; 1,40 eq.) en 48 mL de una mezcla 1:1 de dioxano:MeOH que se desgaseó previamente. Se añadieron carbonato de potasio (2,75g; 19,89 mmol; 2,75 eq.) y trifetilfosfina (284,58 mg; 1,08 mmol; 0,15 eq.) a la mezcla de reacción en nitrógeno, seguidos de paladio II (81,19 mg; 0,36 mmol; 0,05 eq.). La mezcla de reacción se calentó luego a 110°C en N₂ durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (50mL) y agua (25mL) y se filtró a través de celite. Se separó la capa acuosa y la capa orgánica se lavó con agua (50mL). Las soluciones acuosas combinadas se lavaron con éter dietílico (50mL), luego se acidificó la capa acuosa con HCl 5N y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (10ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar la 2-cloro-N-{3-[4-(hidroximetil)fenil]pirazin-2-il} benceno sulfonamida pura en forma de un sólido amarillento (2,5g, 91% de rendimiento, 98% pureza por HPLC). Este compuesto se usó como tal en la reacción siguiente.

20 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃); 4,68 (m, 2H), 7,5-7,7 (m, 7H), 8,1-8,2 (m, 3H), 8,3 (m, 1H). MS(ESI⁺): 376,1; MS(ESI⁻): 374,1.

Intermedio 5: 2-trifluorometil-N-{3-[4-(hidroximetil)fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida

(cf. Esquema 4, compuesto IVa)

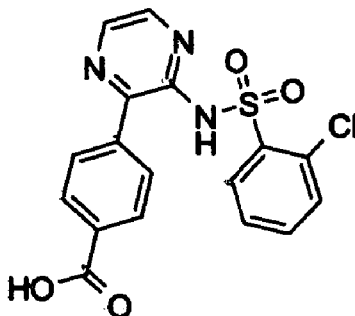


25 Siguiendo el método general señalado para el Intermedio 4, comenzando por N-(3-cloropirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida y ácido 4-hidroximetil benceno borónico, se aisló el compuesto del título, después de la evaporación y recristalización, en forma de un sólido amarillento en 85% de rendimiento (97% de pureza por HPLC).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃); 4,83 (m, 2H), 7,5-7,9 (m, 8H), 8,1 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,64 (m, 1H). MS(ESI⁺): 410,3;

MS(ESI⁻): 408,5.

Intermedio 6: ácido 4-(3-((2-clorofenil)sulfonyl)amino)pirazin-2-il)benzoico (cf. Esquema 5, compuesto IVb)

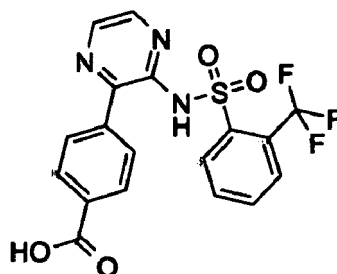


5 Siguiendo el método general señalado para el Intermedio 4, comenzando por 2-cloro-N-(3-cloropirazin-2-il)bencenosulfonamida y ácido 4-carboxibenceno borónico, se aisló el compuesto del título, después de la evaporación y recristalización, en forma de un sólido amarillento con 83% de rendimiento (96% de pureza por HPLC).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃); 7,5-7,7 (m, 4H), 7,9-8,0 (m, 2H), 8,1-8,4 (m, 5H). MS(ESI⁺): 390,8; MS(ESI⁻): 388,9.

Intermedio 7: Ácido 4-(3-((2-trifluorometilfenil)sulfonyl)amino)pirazin-2-il)benzoico

(cf. Esquema 5, compuesto IVb)

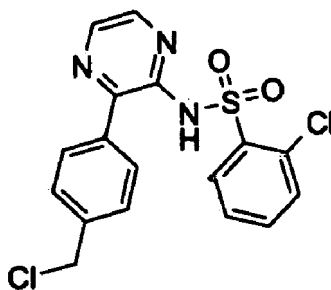


10

Siguiendo el método general señalado para el Intermedio 4, comenzando por N-(3-cloropirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida y ácido 4-carboxibenceno borónico, se aisló el compuesto del título, después de la evaporación y recristalización, en forma de un sólido amarillento con 80% de rendimiento (98 % de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): MS(ESI⁻): 422,2.

15 Intermedio 8: 2-cloro-N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}benceno-sulfonamida (cf. Esquema 4, compuesto Vb)



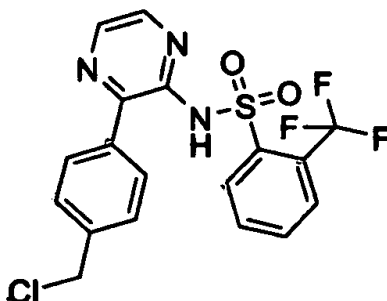
20

Se disolvió 2-cloro-N-{3-[4-(hidroximetil)fenil]pirazin-2-il} benceno sulfonamida (3,15g; 8,4 mmol; 1,00 eq.) en diclorometano (80mL) y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (8,5mL, 117mmol, 14eq.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en hielo/agua (-200mL) y se agitó hasta que se formaron capas claras. La mezcla se separó y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar el sólido bruto que se recristalizó en AcOEt/ciclohexano para dar la 2-cloro-N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida pura en forma de un sólido blanco (3,02 g, 95% de rendimiento, 99% de pureza por HPLC).

¹H NMR (300MHz, CDC1₃): 4,69 (m, 2H), 7,45-7,6 (m, 3H), 7,65-7,7 (m, 5H), 8,0 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), MS(ESI⁺): 396,1; MS(ESI⁻): 393,1.

Intermedio 9: N-[3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il]-2-(trifluorometil) bencenosulfonamida

(cf. Esquema 4, compuesto Vb)



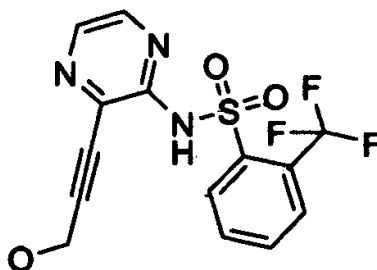
5

Siguiendo el método general señalado para el Intermedio 8, comenzando por 2-trifluorometil-N-[3-[4-(hidroximetil)fenil]pirazin-2-il]bencenosulfonamida y cloruro de tionilo, se aisló el compuesto del título, después de la evaporación y recristalización, en forma de un sólido blanco con 96% de rendimiento (97 % de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 428,9; MS(ESI⁻): 426,7.

10 Intermedio 10: N-[3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)pirazin-2-il]-2-(trifluorometil) bencenosulfonamida

(cf. Esquema 8, compuesto VIIIa)



Método A:

15 Se disolvieron N-(3-cloropirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (1,35g; 4,0 mmol; 1,00 eq.) y 2-propin-1-ol (336mg; 6,0 mmol; 1,5 eq.) en 10mL de DMF en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió CH₃COOK (588mg; 6,0 mmol; 1,5 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (232 mg; 0,2 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C en nitrógeno durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente por destilación al vacío, el residuo se trituró con agua (40mL) y se extrajo con éter dietílico (3x30mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de hexano y AcOEt para dar N-[3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)pirazin-2-il]-2-(trifluorometil) bencenosulfonamida pura en forma de un sólido amarillento (686mg, 48% de rendimiento, 98% de pureza por HPLC).

20

Método B:

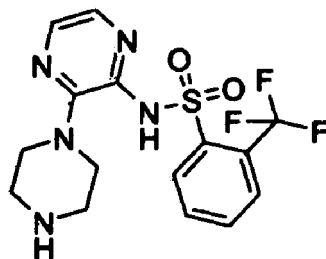
25 Se disolvieron N-(3-cloropirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (1,35g; 4,0 mmol; 1,00 eq.) y 2-propin-1-ol (336mg 6,0 mmol; 1,5 eq.) en 10mL de DMF en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió CH₃COOK (588mg; 6,0 mmol; 1,5 eq.) CuI (40mg; 0,2 mmol; 0,05 eq.) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28mg; 0,04 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C en nitrógeno durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente por destilación al vacío, el residuo se trituró con agua (40mL) y se extrajo con éter dietílico (3x30mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de hexano y AcOEt para dar la N-[3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)pirazin-2-il]-2-(trifluorometil) bencenosulfonamida pura en forma de un sólido amarillento (702mg, 50% de rendimiento, 98% de pureza por HPLC).

30

MS(ESI⁺): 358,6; MS(ESI⁻): 356,5.

Intermedio 11: N-(3-piperazin-1-ilpirazin-2-il)-2-(trifluorometil) bencenosulfonamida

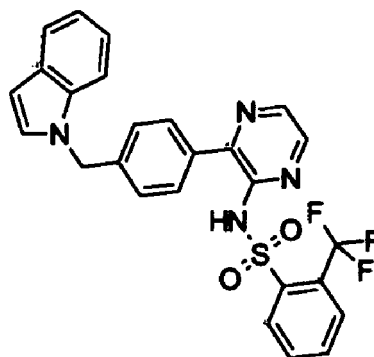
(cf. Esquema 10, compuesto XI)



5 Se disolvió 4-[3-([2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)amino]pirazin-2-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,46g, 3mmol) en diclorometano (50mL) y se añadió ácido trifluoroacético (4,5g, 40mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en diclorometano (50ml) y se evaporó hasta sequedad para dar el producto esperado N-(3-piperazin-1-ilpirazin-2-il)-2-(trifluorometil)benzenosulfonamida en forma de un sólido amarillo (1,1g, 95% de rendimiento, 95% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 388,4; MS(ESI⁻): 386,3.

10 Ejemplo 1: Procedimiento general para la síntesis de derivados de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida de fórmula general I, con A y Z como se definió anteriormente/esquemas anteriores 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10): N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)benzenosulfonamida



Método A:

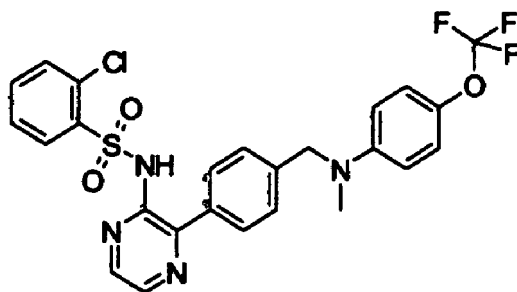
15 A una solución de 1H-Indol (234mg, 2,0mmol, 1 eq) en dimetilformamida (10mL) se le añadió hidruro de sodio (80mg, 2mmol, 1 eq). Después de que cesó la evolución de hidrógeno, se añadió N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil) benzenosulfonamida (intermedio 26) (854mg, 2mmol, 1eq) en dimetilformamida (5mL) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 grados durante 3 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con 30mL de agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con AcOEt y ciclohexano para dar la N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)benzenosulfonamida pura en forma de un sólido amarillo (630mg, 1,24mmol: 62% de rendimiento, 97% pureza por HPLC).

Método B:

25 Se agitó N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil) benzeno sulfonamida (intermedio 26) (854mg, 2mmol, 1eq) y 1H-Indol (234mg, 2,0mmol, 1eq) en tetrahidrofurano (20mL) y se calentó hasta 50 grados durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió terc-butóxido de potasio (45mL de una solución 1M en THF). La mezcla de reacción se mantuvo hasta 50 grados durante 5h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 10ml de una solución de ácido cítrico acuoso (20g en 100mL de agua) y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El bruto se purificó de manera similar al Método A para dar N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil) benzenosulfonamida pura en forma de un sólido amarillo (691mg, 136mmol, rendimiento: 68%, 98% de pureza por HPLC).

30 N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil) benzenosulfonamida: sólido amarillo; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃); 5,50 (m, 2H), 6,5 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4-7,65 (m, 8H), 7,65-7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 8,38 (m, 1H). MS (ESI⁺) 509,5, (ESI⁻) 507,6.

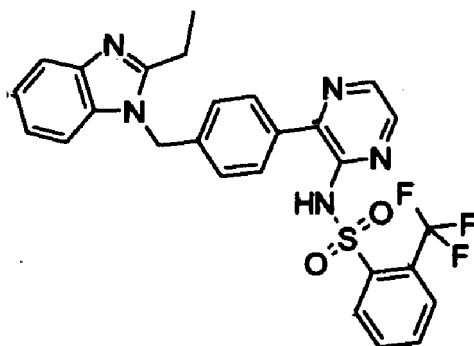
Ejemplo 2: 2-cloro-N-{3-[4-([metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-metil]-fenil]pirazin-2-il} benzenosulfonamida



Siguiendo los métodos generales señalados en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por 2-cloro-N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (Intermedio 8), y N-metil-4-(trifluorometoxi)anilina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 72% de rendimiento (99% pureza por HPLC).

5 MS(ESI⁺): 550,1; MS(ESI⁻): 547,8.

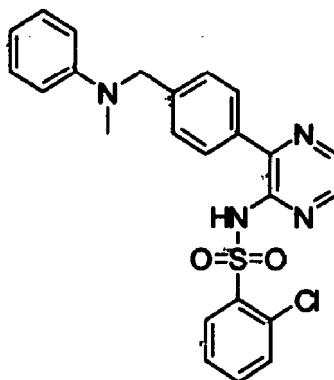
Ejemplo 3: N-(3-[4-[(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)metil]fenil]pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida



10 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil) bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 2-etilbencimidazol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 63% de rendimiento (96% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 538,6; MS(ESI⁻): 536,5.

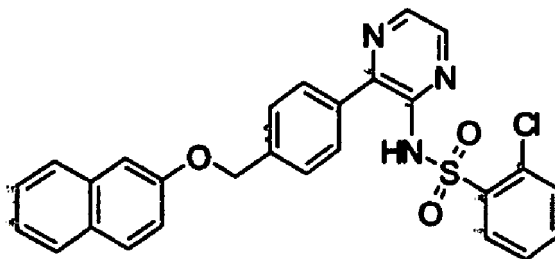
Ejemplo 4: 2-cloro-N-(3-[4-[(metil(fenil)amino)metil]fenil]pirazin-2-il)-bencenosulfonamida



15 Siguiendo el método señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por 2-cloro-N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (Intermedio 8), y N-metil-anilina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 83% de rendimiento (99% pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 465,6; MS(ESI⁻): 463,8.

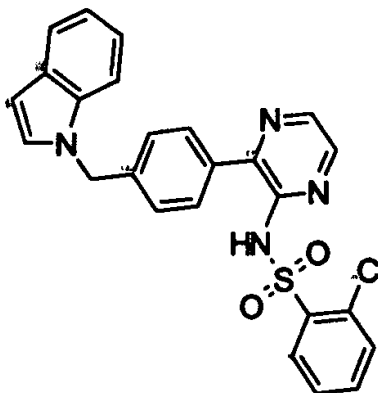
Ejemplo 5: 2-cloro-N-(3-[4-[(2-naftiloxi)metil]fenil]pirazin-2-il)benceno-sulfonamida



Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método A), comenzando por 2-cloro-N-(3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 8), y 2-hidroxi naftaleno, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 72% de rendimiento (99% pureza por HPLC).

5 MS(ESI⁺): 503,4; MS(ESI⁻): 501,2.

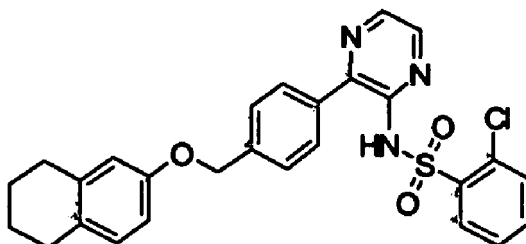
Ejemplo 6: 2-cloro-N-(3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il)benzeno-sulfonamida



10 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por 2-cloro-N-(3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 8), y 1-H-Indol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 71% de rendimiento (98% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 475,9; MS(ESI⁻): 473,5.

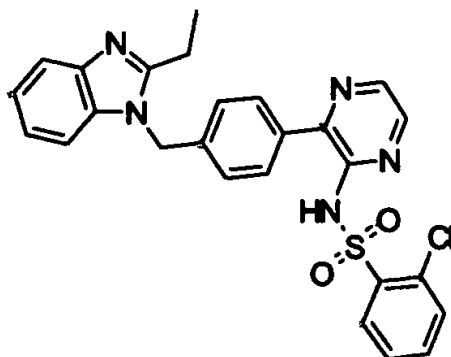
Ejemplo 7: 2-cloro-N-(3-[4-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil]-fenil]-pirazin-2-il)benzenosulfonamida



15 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por 2-cloro-N-(3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 8), y 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 69% de rendimiento (99% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 507,6; MS(ESI⁻): 505,2.

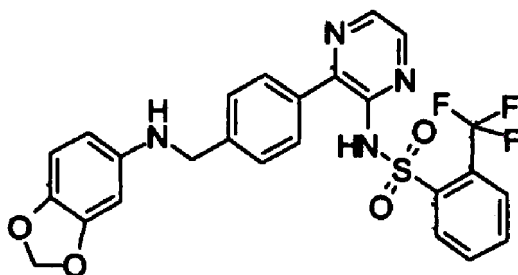
Ejemplo 8: 2-cloro-N-(3-[4-[(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)metil]fenil]pirazin-2-il)benzenosulfonamida



Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por 2-cloro-N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (Intermedio 8), y 2-etil bencimidazol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 65% de rendimiento (96% de pureza por HPLC).

5 MS(ESI⁺): 505,4; MS(ESI⁻): 503,2.

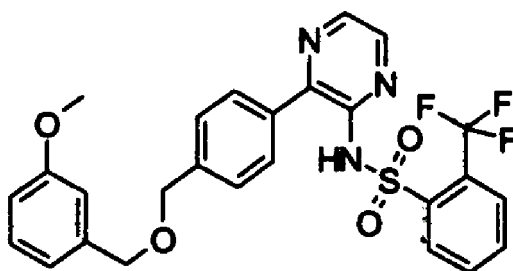
Ejemplo 9: N-{3-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilamino)metil]fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida



10 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 3,4-(metilendioxi)anilina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 69% de rendimiento (96% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 529,7; MS(ESI⁻): 527,5.

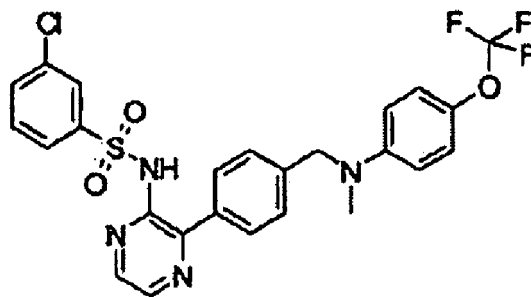
Ejemplo 10: N-{3-[4-[(3-metoxibencil)oxi]metil]fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida



15 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y alcohol 3-anisílico, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 64% de rendimiento (92% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 530,4; MS(ESI⁻): 528,8.

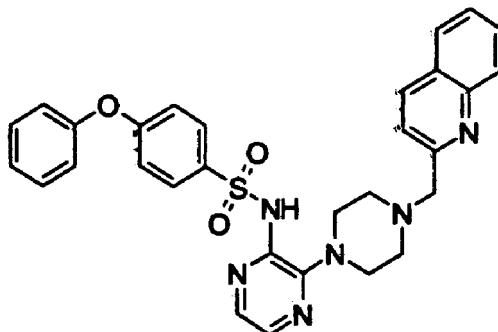
Ejemplo 11: 3-cloro-N-{3-[4-(metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)metil]fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida



Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por 3-cloro-N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida, y N-metil-4-(trifluorometoxi)anilina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 69% de rendimiento (94% de pureza por HPLC).

5 MS(ESI⁺): 550,2; MS(ESI⁻): 547,6.

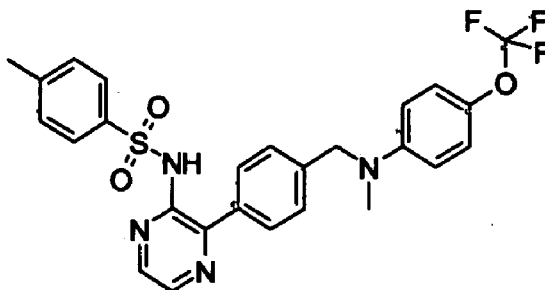
Ejemplo 13: 4-fenoxi-N-{3[4-quinolin-2-ilmetil]piperazin-1-il}pirazin-2-il}-bencenosulfonamida



10 A una solución de 4-fenoxi-N-(3-piperazin-1-ilpirazin-2-il)bencenosulfonamida (411mg, 1,0mmol, 1 eq) en dimetilformamida (10mL) se le añadieron hidrocloreto de 2-(clorometil)quinolina (214mg, 1 mmol, 1 eq) y DIPEA (322mg, 2,5mmol, 2,5eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 grados durante 1 hora. La reacción se enfrió, se diluyó con 30 mL de agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con AcOEt y ciclohexano para dar 4-fenoxi-N-{3-[4-(quinolin-2-ilmetil)piperazin-1-il]pirazin-2-il}bencenosulfonamida pura en forma de un sólido amarillo (419 mg, 0,76 mmol, rendimiento: 76%, 97% pureza por HPLC).

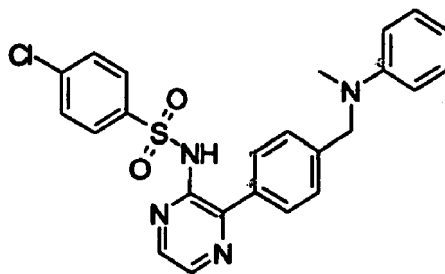
15 MS (ESI⁺) 553,6, (ESI⁻) 551,2.

Ejemplo 14: 4-metil-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-metil]fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida



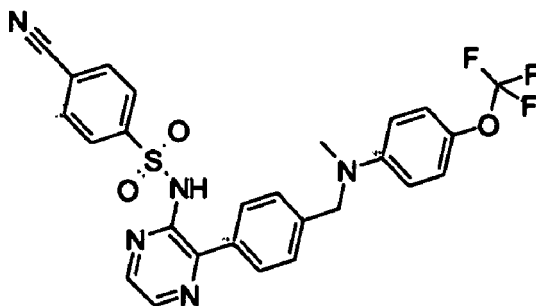
20 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida, y N-metil-4-(trifluorometoxi)anilina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 69% de rendimiento (94% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 529,5; MS(ESI⁻): 526,6.

Ejemplo 15: 4-cloro-N-[3-(4-{[metil(fenil)amino]metil}fenil)pirazin-2-il]-bencenosulfonamida

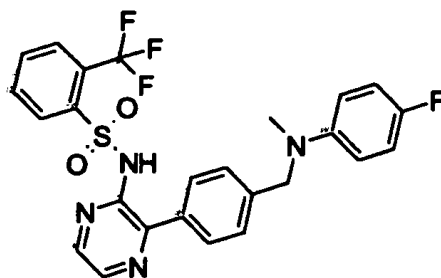
5 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por 4-cloro-N-[3-(4-(clorometil)fenil)pirazin-2-il]bencenosulfonamida, y N-metil-anilina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 76% de rendimiento (96% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 465,6; MS(ESI⁻): 463,7.

Ejemplo 16: 4-ciano-N-[3-[4-(4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-metil]fenil]pirazin-2-il]bencenosulfonamida

10 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método D), N-[3-(4-(clorometil)fenil)pirazin-2-il]-4-cianobencenosulfonamida, y N-metil-4-(trifluorometoxi)anilina, se aislaron los compuestos del título en forma de un sólido amarillo con 70% de rendimiento (92% de pureza por HPLC).

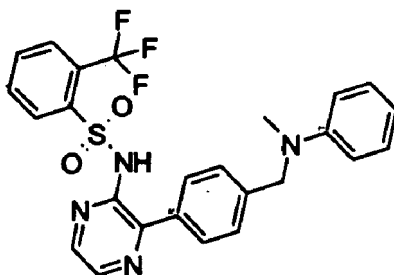
MS(ESI⁺): 540,6; MS(ESI⁻): 538,5.

Ejemplo 17: N-[3-(4-{(4-Fluoro-fenil)-metil-amino}-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida

15 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-[3-(4-(clorometil)fenil)pirazin-2-il]-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 4-Fluoro-N-metil-anilina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 78% de rendimiento (98% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 517,9; MS(ESI⁻): 515,8.

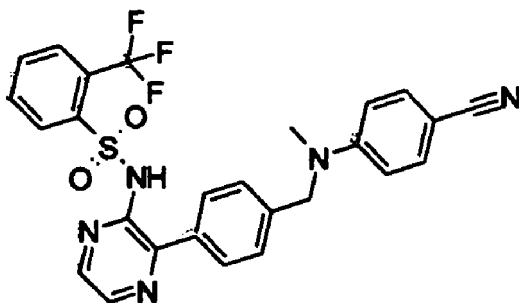
Ejemplo 18: N-(3-[4-[(Metil-fenil-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 {Método B}, comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y N-metilaminina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 75% de rendimiento (99% de pureza por HPLC).

5 MS(ESI⁺): 499,9; MS(ESI⁻): 497,8.

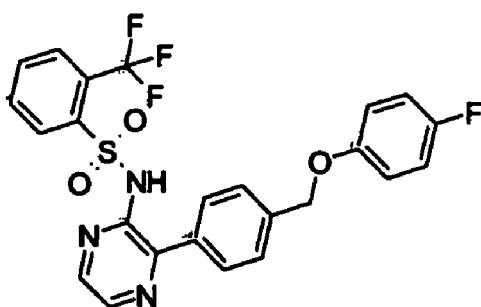
Ejemplo 19: N-[3-(4-[(4-Ciano-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



10 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 4-(N-metilamino)benzonitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 71% de rendimiento (94% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 524,6; MS(ESI⁻): 522,4.

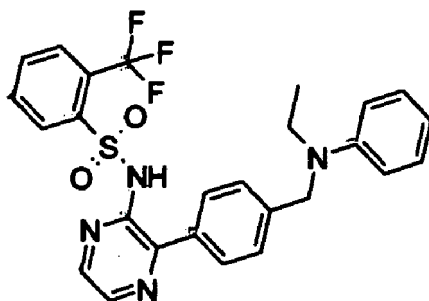
Ejemplo 20: N-[3-[4-(4-Fluoro-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



15 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método A), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 4-fluorofenol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 67% de rendimiento (95% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 504,6; MS(ESI⁻): 502,6.

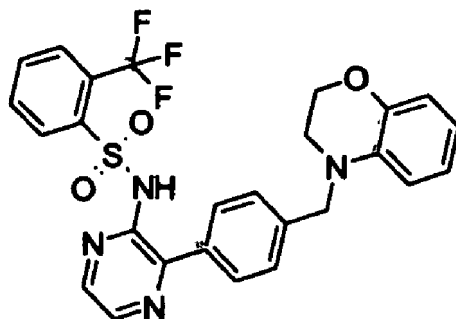
Ejemplo 21: N-(3-[4-[Etil-fenil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida-(Intermedio 9), y N-etilamina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 70% de rendimiento (96% de pureza por HPLC).

5 MS(ESI⁺): 513,6; MS(ESI⁻): 511,7.

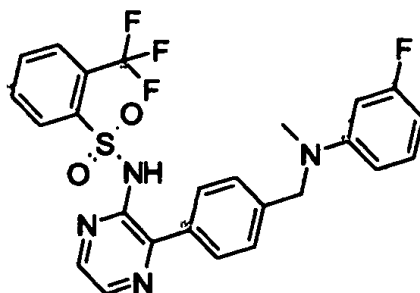
Ejemplo 22: N-{3-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



10 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 65% de rendimiento (97% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 527,7; MS(ESI⁻): 525,5.

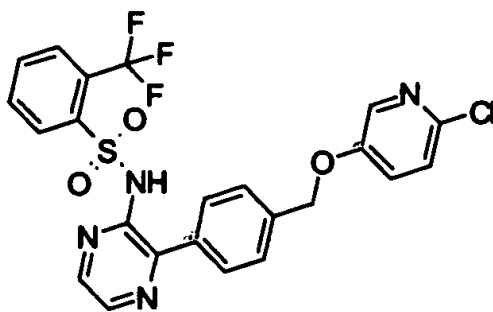
Ejemplo 23: N-{3-[4-((3-Fluoro-fenil)-metil-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



15 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 3-Fluoro-N-metilamina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 69% de rendimiento (92% pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 517,7; MS(ESI⁻): 515,6.

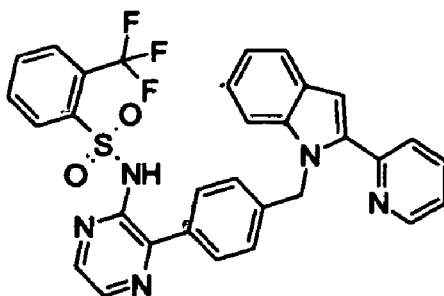
Ejemplo 24: N-{3-[4-(6-Cloro-piridin-3-iloximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método A), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 2-cloro-5-hidroxi-piridina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 73% de rendimiento (98% pureza por HPLC).

5 MS(ESI⁺): 522,1; MS(ESI⁻): 520,1.

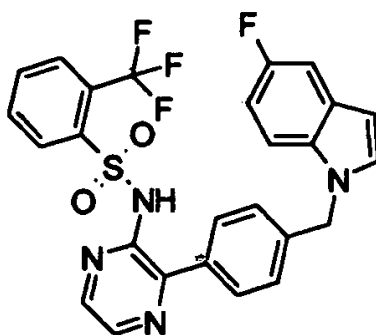
Ejemplo 25: N-{3-[4-(2-Piridin-2-il-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



10 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método A), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 2-piridina-2-il-1H-indol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 56% de rendimiento (92% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 586,8; MS(ESI⁻): 584,6.

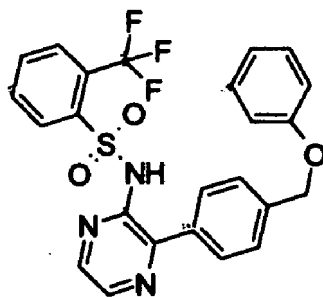
Ejemplo 26: N-{3-[4-(5-Fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



15 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método A), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 5-fluoro-indol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 69% de rendimiento (99% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 527,6; MS(ESI⁻): 525,7.

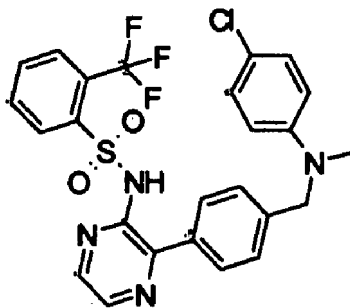
Ejemplo 27: N-{3-[4-(Fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método A), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y fenol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 75% de rendimiento (98% de pureza por HPLC).

5 MS(ESI⁺): 486,8; MS(ESI⁻): 484,7.

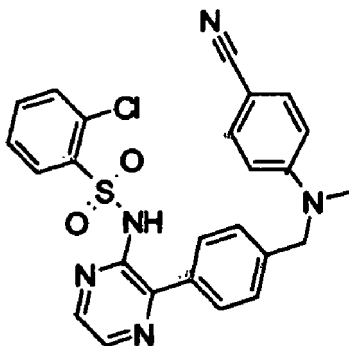
Ejemplo 28: N-[3-(4-[(4-Cloro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



10 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 4-cloro-N-metilaminina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 72% de rendimiento (94% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 534,1; MS(ESI⁻): 532,1.

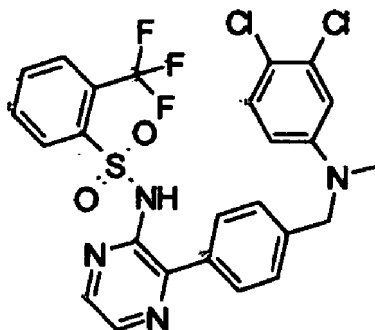
Ejemplo 29: 2-Cloro-N-[3-(4-[(4-ciano-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida



15 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(cloro)bencenosulfonamida (Intermedio 8), y 4-(N-metilamino)-benzonitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 52% de rendimiento (99% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 491,0; MS(ESI⁻): 489,0.

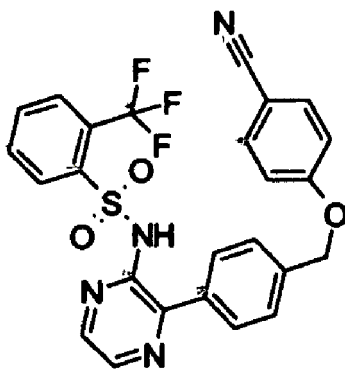
Ejemplo 30: N-[3-(4-[(3,4-Dicloro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 3,4-dicloro-N-metilanilina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 63% de rendimiento (91% de pureza por HPLC).

5 MS(ESI⁺): 569,6; MS(ESI⁻): 565,1.

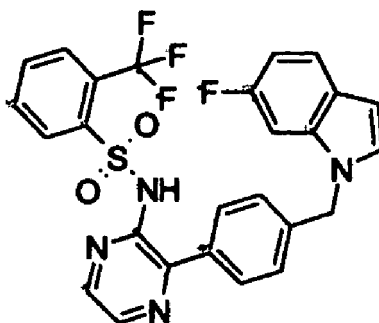
Ejemplo 31: N-{3-[4-(4-Ciano-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



10 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 4-cianofenol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 73% de rendimiento (93% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 511,6; MS(ESI⁻): 509,6.

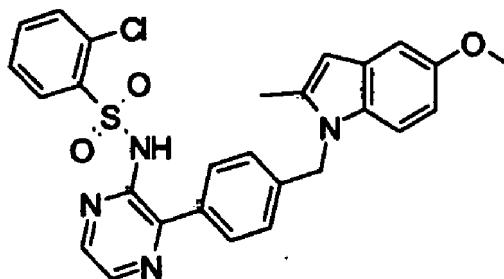
Ejemplo 32: N-{3-[4-(6-Fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



15 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 6-fluoro-1H-indol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 77% de rendimiento (97% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 527,8; MS(ESI⁻): 525,6.

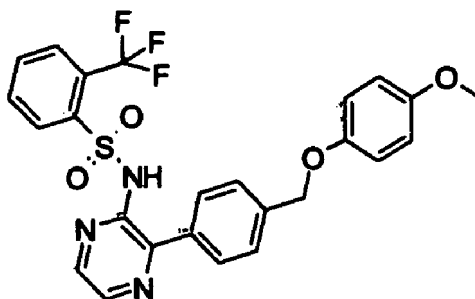
Ejemplo 33: 2-Cloro-N-{3-[4-(5-metoxi-2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-bencenosulfonamida



5 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(cloro)benzenosulfonamida (Intermedio 8), y 2-metil-5-metoxi-indol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 72% de rendimiento (98% de pureza por HPLC).

5 MS(ESI⁺): 520,2; MS(ESI⁻): 518,3.

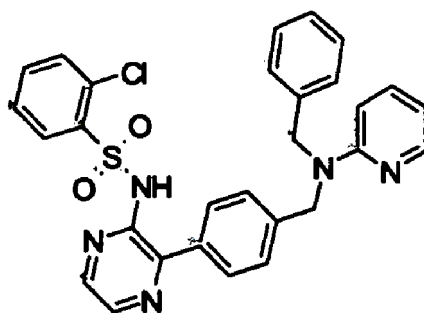
Ejemplo 34: N-{3-[4-(4-Metoxi-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-benzenosulfonamida



10 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)benzenosulfonamida (Intermedio 9), y 4-hidroxianisol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 48% de rendimiento (91% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 516,6; MS(ESI⁻): 514,5.

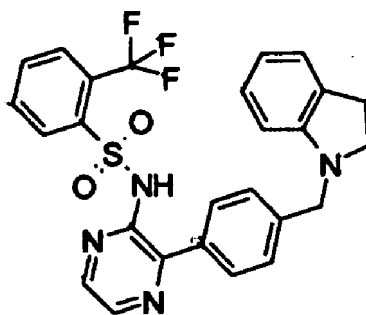
Ejemplo 35: N-(3-{4-[(Bencil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil}-pirazin-2-il)-2-cloro-benzenosulfonamida



15 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(cloro)benzenosulfonamida (Intermedio 8), y 2-bencilaminopiridina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 35% de rendimiento (94% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 543,3; MS(ESI⁻): 541,3.

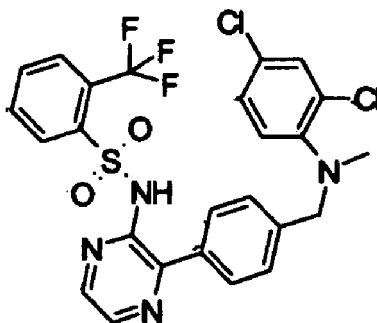
Ejemplo 36: N-{3-[4-(2,3-Dihidro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-benzenosulfonamida



Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 2,3-dihidro-1H-indol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 66% de rendimiento (94% de pureza por HPLC).

5 MS(ESI⁺): 511,6; MS(ESI⁻): 509,4.

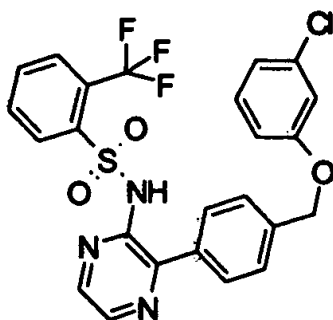
Ejemplo 37: N-[3-(4-[(2,4-Dicloro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



10 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 2,4-dicloro-N-metilanilina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 69% de rendimiento (96% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 569,6; MS(ESI⁻): 566,8.

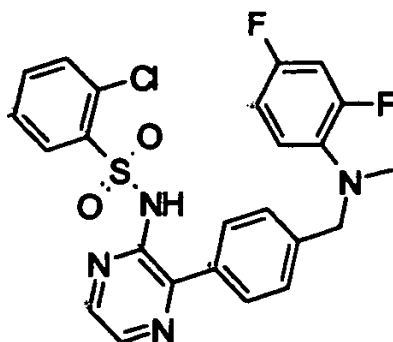
Ejemplo 38: N-[3-(4-(3-Cloro-fenoximetil)fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



15 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método A), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 3-clorofenol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 70% de rendimiento (98% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 521,0; MS(ESI⁻): 519,0.

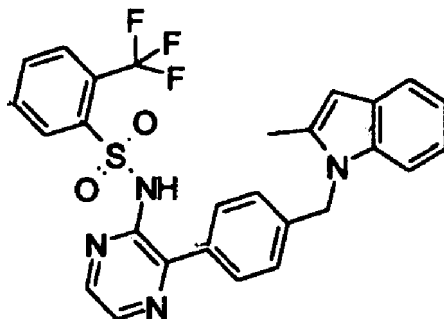
Ejemplo 39: 2-Cloro-N-[3-(4-[(2,4-difluoro-fenil)metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida



Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(cloro)bencenosulfonamida (Intermedio 8), y 2,4-difluoro-N-metil-anilina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 77% de rendimiento (92% de pureza por HPLC).

5 MS(ESI⁺): 502,0; MS(ESI⁻): 500,0.

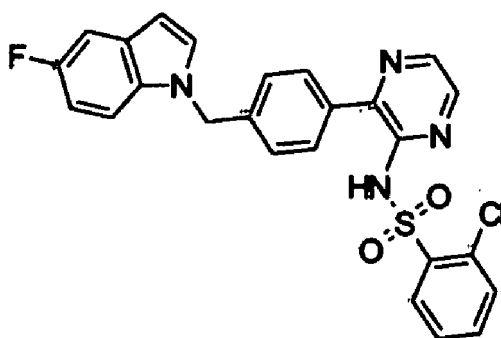
Ejemplo 40: N-{3-[4-(2-Metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



10 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método A), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y 2-metil-1-H-indol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 70% de rendimiento (98% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 523.5; MS(ESI⁻): 521.5.

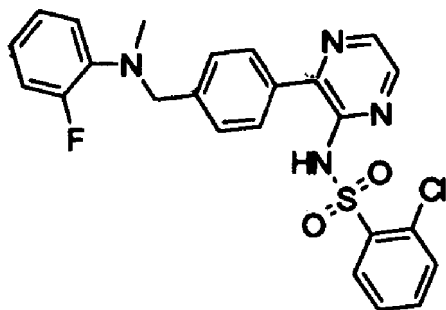
Ejemplo 41: 2-Cloro-N-{3-[4-(5-fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-bencenosulfonamida



15 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por 2-cloro-N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (Intermedio 8), y 5-fluoroindol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 72% de rendimiento (96% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 493,9; MS(ESI⁻): 491,9

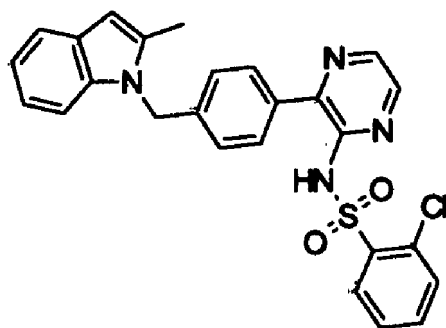
Ejemplo 42: 2-Cloro-N-[3-[4-[(2-fluoro-fenil)-metil-amino]-metil]-fenil]-pirazin-2-il}-bencenosulfonamida



5 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por 2-cloro-N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (Intermedio 8), y 2-fluoro-N-metil-anilina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 79% de rendimiento (99% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 484,1; MS(ESI⁻): 482,1

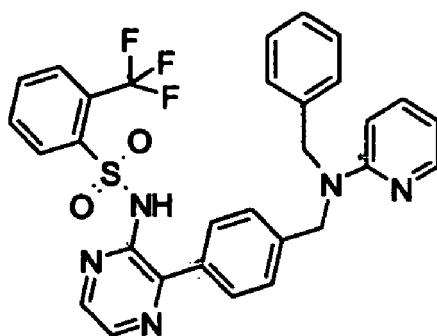
Ejemplo 43: 2-Cloro-N-{3-[4-(2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-bencenosulfonamida



10 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método B), comenzando por 2-cloro-N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (Intermedio 8), y 2-metil-1-H-indol, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 81% de rendimiento (96% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 490,0; MS(ESI⁻): 488,1

Ejemplo 44: N-(3-{4-[(Bencil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil}-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida



15 Siguiendo el método general señalado en el Ejemplo 1 (Método A), comenzando por N-{3-[4-(clorometil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 9), y N-(2-piridina)-bencilamina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 79% de rendimiento (98% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 576,6; MS(ESI⁻): 574,6.

Ejemplo 45: 2-Cloro-N-(3-[4-(etil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil)-pirazin-2-il)-bencenosulfonamida

Se mezcla un derivado de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida de fórmula I como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación de peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. Se forma la mezcla en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida activa) en una prensa de comprimidos.

5 Formulación 5 - Inyección

Se disuelve un derivado de pirazina sulfonamida 2,3-sustituida de fórmula (I) en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ejemplo 48: Construcción del vector de expresión mamífero pCEP4-hCRTH2

- 10 Se amplió CRTH2 cDNA humano por PCR, usando una genoteca de cDNA de vejiga urinaria humana como molde, y cebadores específicos que contenían sitios de restricción HindIII y BamHI para clonación en el vector pCEP4 (Invitrogen). La construcción del vector se describe en detalle en Sawyer et al., Br. J. Pharmacol 2002, 137, 1163-72. La secuencia nucleotídica del cDNA clonado fue idéntica a la secuencia de hCRTH2 previamente descrita (Nagata et al, 1999, J. Immunol. 162,1278-1286).

15 Ejemplo 49: Establecimiento de una línea celular de pCEP4-hCRTH2-HEK293 (EBNA)

- Se transfectaron células de HEK293 (EBNA) con el constructo pCEP4-hCRTH2, usando la técnica de fosfato de calcio. Las células se mantuvieron en cultivo a 37°C en una atmósfera de 5% CO₂ en medio de Eagle modificado por Dulbecco F12 (Invitrogen), que contenía suero de ternero fetal inactivado por calor al 10% (TerraCell International, Canada), glutamina 2mM, 100 unidades/ml de penicilina y 100µg/ml de estreptomina (Invitrogen). Cuarenta y ocho horas después de la transfección, las células se desarrollaron en presencia de 300µg/ml de higromicina B (Invitrogen) durante 4 semanas, y las células resistentes a los antibióticos se ampliaron para preparación de la membrana celular.

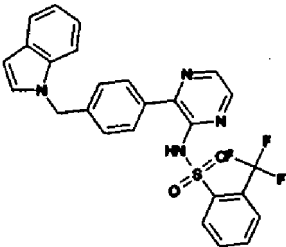
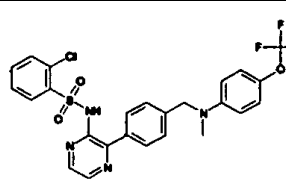
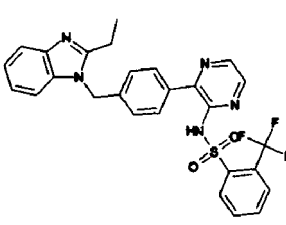
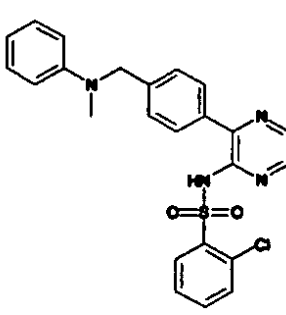
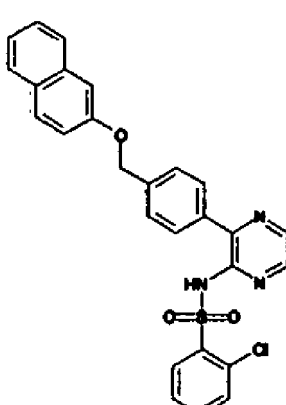
Ejemplo 50: Preparación de membranas que expresan hCRTH2

- 25 Se cultivaron células adherentes HEK293 (EBNA) que expresan hCRTH2 en matraces de cultivo celular de 225 cm² (Corning, USA) en 30 ml de medio. Después de dos enjuagues de solución salina tamponada con fosfato (PBS), las células se cosecharon en 10ml de PBS que contenía EDTA 1 mM, se centrifugaron a 500 x g durante 5 min a 4°C y se congelaron a -80°C. El sedimento se resuspendió en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, EDTA 2mM, Sacarosa 250mM, que contenía comprimidos de cóctel inhibidor de proteasa, (libre de EDTA completo, Roche, Alemania) y se incubó 30 min a 4°C. Las células se rompieron por cavitación con nitrógeno (Parr Instruments, EE. UU.) a 4°C (800 p.s.i. durante 30 min) y se centrifugaron a 500 x g durante 10 min a 4°C. Se desechó el sedimento que contenía núcleos y sedimentos celulares, y se centrifugó el sobrenadante durante 60 min a 4°C a 45000 x g. El sedimento de membranas se resuspendió en tampón de conservación (HEPES/KOH 10 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, sacarosa 250 mM, comprimidos de cóctel inhibidor de proteasa) usando homogeneización Dounce, y se congeló en nitrógeno líquido y se conservó a -80°C.

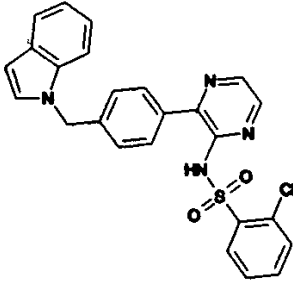
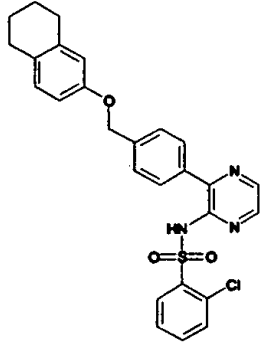
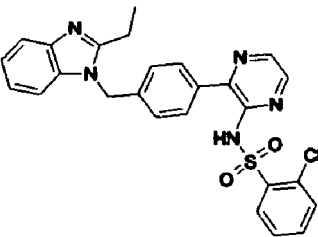
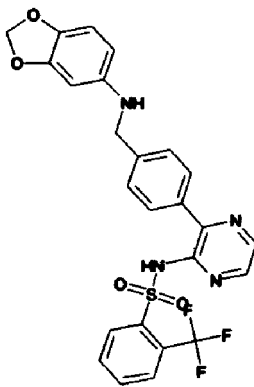
Ejemplo 51: Ensayo de unión de radioligando

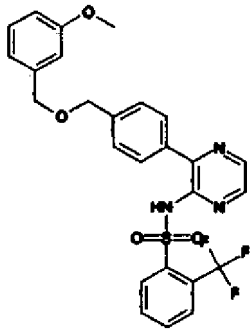
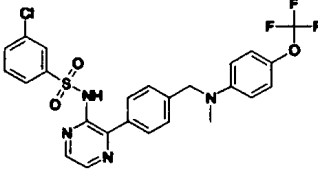
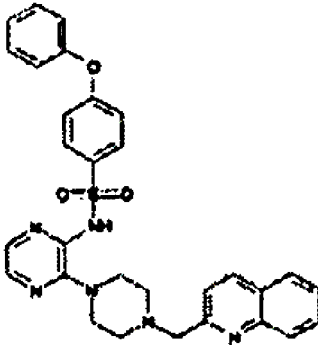
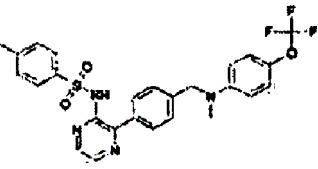
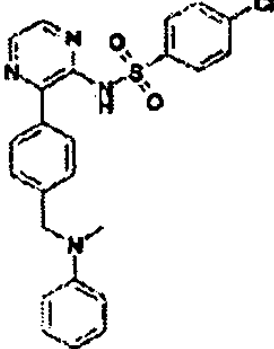
- 35 Los compuestos de la presente invención inhiben la unión de PGD₂ a su receptor CRTH2. La actividad inhibidora puede investigarse por el ensayo de unión de radioligando (Sawyer et al., Br. J. Pharmacol 2002, 137,1163-72). El ensayo de unión de radioligando se realizó a temperatura ambiente en tampón de unión (HEPES/KOH 10 mM, pH 7,4, MnCl₂ 10 mM, con comprimidos de cóctel inhibidor de proteasa), que contenía 1,5nM [³H]PGD₂ (Amersham, 156 Cie/mmol) y 10µg de proteína de membrana celular hCRTH2 HEK293 (EBNA) en un volumen final de 100 µl en placas de 96 pocillos (Coming, EE. UU.). Se determinó la unión no específica en presencia de 1 µM PGD₂ (Cayman, EE. UU.). Se diluyeron pirazina sulfonamidas competentes en dimetilsulfóxido, de modo que el volumen total de dimetilsulfóxido se mantuvo constante a 1% dimetilsulfóxido (Me₂SO). Se añadieron 10 µl de las pirazina sulfonamidas. La incubación (60 min a temperatura ambiente) finalizó por filtración rápida a través de placas hidrófobas de 96 pocillos GF/C Unifilter (Whatman, EE. UU.). Los filtros se lavaron dos veces con 250 µl de Tris-HCl pH 7,4, MnCl₂ 10 mM, y el radioligando residual unido a los filtros se mezcló hasta 100 µl de cóctel de centelleo líquido (Optiphase Supermix, Perkin Elmer, EE. UU.) y la actividad de unión se determinó por recuento de radioligando residual usando un contador de centelleos 1450 Microbeta (Wallac, Reino Unido). Los resultados del ensayo de unión se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto Núm.	Nombre	Estructura	Inhibición hCRTH2 [%]
1	N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil) bencenosulfonamida		94,5
2	2-cloro-N-[3-[4-((metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-metil)fenil]pirazin-2-il] bencenosulfonamida		91,5
3	N-(3-{4-[(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)metil]fenil}pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)benceno-sulfonamida		86,5
4	2-cloro-N-[3-(4-[[metil(fenil)amino]metil]fenil)pirazin-2-il] bencenosulfonamida		84,5
5	2-cloro-N-(3-{4-[(2-naftiloxi)metil]fenil}pirazin-2-il)- bencenosulfonamida		82,0

ES 2 369 714 T3

Compuesto Núm.	Nombre	Estructura	Inhibición hCRTH2 [%]
6	2-cloro-N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]-pirazin-2-il}-bencenosulfonamida		81,5
7	2-cloro-N-(3-[4-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil]-fenil]pirazin-2-il)bencenosulfonamida		80,0
8	2-cloro-N-(3-[4-[(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)metil]fenil]pirazin-2-il) bencenosulfonamida		79,0
9	N-(3-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilamino)metil]-fenil]pirazin-2-il)-2-(trifluorometil) bencenosulfonamida		72,5

Compuesto Núm.	Nombre	Estructura	Inhibición hCRTH2 [%]
10	N-[3-(4-[[3-(3-metoxibencil)oxi]metil]fenil)pirazin-2-il]-2-(trifluorometil) bencenosulfonamida		72,0
11	3-cloro-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino)-metil]fenil]pirazin-2-il} bencenosulfonamida		65,0
13	4-fenoxi-N-{3-[4-{quinolin-2-ilmetil}piperazin-1-il]pirazin-2-il}- bencenosulfonamida		64,5
14	4-metil-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino)-metil]fenil]pirazin-2-il} bencenosulfonamida		53,0
15	4-cloro-N-[3-(4-{[metil(fenil)amino]metil}fenil)pirazin-2-il]-bencenosulfonamida		51,0

Compuesto Núm.	Nombre	Estructura	Inhibición hCRTH2 [%]
16	4-ciano-N-{3-[4-((metil[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino)metil)fenil]pirazin-2-il]bencenosulfonamida		47,0

Ejemplo 52: Determinación de K_i (Ensayo de unión de radioligando)

Se determinaron los valores K_i por experimentos de unión de competición de equilibrio contra valores K_i [^3H]PGD₂. a partir de la fórmula siguiente y representan el promedio de por lo menos tres experimentos de respuesta de dosis independientes. Los valores K_i exponen las concentraciones de ligando necesarias para inhibir 50% de la unión de 3[H]PGD₂ a CRTH2. $K_i = \text{CI}_{50} / (1 + [\text{Concentración de ligando}] / K_d)$

Todos los experimentos se realizaron en placas de 96 pocillos, en un volumen final de 100 μl de acuerdo con el ensayo de filtración anteriormente descrito. La concentración de membranas y 3[H]PGD₂, como también los controles positivos y negativos, fueron idénticos a las condiciones anteriormente descritas.

En una realización, las pirazinas sulfonamidas de la presente invención inhiben CRTH2 a una concentración de <100 μM . En otra realización, las pirazina sulfonamidas de la presente invención inhiben CRTH2 a una concentración de <10 μM . En una realización preferida, las pirazina sulfonamidas de la presente invención inhiben CRTH2 a una concentración de <5 μM . En otra realización preferida, las pirazina sulfonamidas de la presente invención inhiben CRTH2 a una concentración de <1 μM .

Los valores K_i se muestran en la Tabla 2. Se puede deducir que dichos compuestos de acuerdo con la Fórmula demostraron una inhibición significativa de la unión de PGD₂ a CRTH2.

Tabla 2

Compuesto Núm.	K_i [μM]	Compuesto No.	K_i [μM]	Compuesto No.	K_i [μM]
1	1,01	17	0,38	33	2,21
2	1,26	18	0,40	34	2,60
3	0,45	19	0,47	35	2,64
4	1,57	20	0,48	36	2,69
5	2,32	21	0,59	37	2,82
6	2,12	22	0,62	38	2,90
7	2,59	23	0,70	39	2,95
8	1,42	24	0,72	40	3,06

Compuesto Núm.	K_i [μ M]	Compuesto No.	K_i [μ M]	Compuesto No.	K_i [μ M]
9	2,98	25	0,85	41	3,90
10	1,40	26	0,95	42	3,90
11	5,16	27	1,32	43	4,11
		28	1,47	44	4,44
13	4,03	29	1,49	45	4,51
14	5,85	30	1,58	46	4,65
15	5,38	31	1,59		
16	5,71	32	1,93		

Ejemplo 53: ensayo de unión de [35 S]GTP γ S

El ensayo [35 S]GTP γ S mide el incremento en el intercambio de nucleótido de guanina en las proteínas G de las membranas celulares, consecuente de la unión agonista (PGD₂) a CRTH2. Este proceso puede ser controlado *in vitro* incubando membranas celulares que contengan proteínas G y CRTH2 con GDP y [35 S]GTP γ S, un análogo de GTP resistente a hidrólisis, radiomarcado (véase, Harrison et al., Life Sciences 74,489-508,2003). La adición de una pirazina sulfonamida produce la unión de CRTH2 y, por lo tanto, la inhibición de unión agonista, que se puede controlar como inhibición de la estimulación del intercambio GTP/GDP.

Las condiciones de ensayo fueron idénticas a las condiciones del ensayo de unión de radioligando descrito en el Ejemplo 21. El ensayo de unión [35 S]GTP γ S se realizó a 30°C con agitación moderada en placas de poliestireno blancas de centelleo, de 96 pocillos (Perkin Elmer, EE. UU.), en un volumen final de 200 μ l, que contenía 2% de dimetilsulfóxido (Me₂SO). Las pirazina sulfonamidas 2,3 sustituidas se incubaron en HEPES/KOH 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, 10 μ g/ml Saponina, 3 μ M GDP, NaCl 150 mM que contenía 10 μ g de membranas que expresaban el receptor hCRTH2 (Euroscreen, Bélgica) durante 10 min. La unión no específica se determinó en presencia de 10 μ M de GTP γ S. Las muestras se incubaron durante 30 min en presencia de concentraciones en aumento de PGD₂ para determinación de la actividad agonista, o con 80 nM de PGD₂ para la determinación de la actividad antagonista, respectivamente. Se añadieron secuencialmente 0,15 nM de [35 S]GTP γ S a cada muestra y, después de la incubación de 30 min, las reacciones se detuvieron por centrifugación a 1000 x g, a 4°C durante 10 min. Se eliminó el sobrenadante y se determinó la unión [35 S]GTP γ S usando un contador de centelleos 1450 Micro-beta. Los datos se analizaron utilizando "Prism" (GraphPad Software, Inc. San Diego, EE. UU.). La determinación de los valores CI50 (es decir, la cantidad necesaria para lograr 50% de inhibición de unión (en μ M)) se llevó a cabo en placas de 96 pocillos, en un volumen final de 100 μ l de acuerdo con el ensayo de filtración anteriormente descrito. La concentración de membranas y ligando radiactivo, como también los controles positivos y negativos, fueron idénticos a las condiciones empleadas y descritas anteriormente en los Ejemplos 21 y 22.

El compuesto del Ejemplo 1 demostró un valor CI50 de 1,9 μ M. El compuesto del Ejemplo 2 demostró un valor CI50 de 4,6 μ M y el compuesto del Ejemplo 3 demostró un valor CI50 de 1,4 nM.

Ejemplo 54: modelo CHS

El modelo de hipersensibilidad de contacto se puede usar para evaluar la eficacia terapéutica de las pirazina sulfonamidas 2,3-sustituidas en la inflamación de la piel mediada por las células T. El modelo está bien consolidado para la caracterización del compuesto para indicaciones dermatológicas como psoriasis y dermatitis de contacto alérgica (Xu et al. J Exp Med. 183, 1001-12, 1996). Implica una fase de sensibilización y un desafío subsiguiente con un antígeno (DNFB, 2,4-dinitrofluorobenceno). Esto produce la inflamación de la piel con formación de edema e infiltrados celulares en la piel. El edema se puede medir con un calibrador en el sitio expuesto (oreja de los ratones). La administración intravenosa de los compuestos de la invención 30 min antes de la exposición a DNFB produce una disminución de la inflamación y, por lo tanto, reduce la inflamación en la piel, en comparación con los controles positivos tratados con vehículo solamente antes de la exposición al antígeno. Los ratones de control negativo no se sensibilizan, pero se exponen a DNFB, por lo tanto, no ocurre una inflamación dependiente de las células T y no se forma edema. Se obtienen ratones Balb/c de CharlesRiver (Calco, Italia). Los animales se alojan en un establecimiento para animales

convencional. El tratamiento comienza a una edad promedio de 8 - 12 semanas.

Se adquiere DNFB (2,4-dinitrofluorobenceno) de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO EE. UU.)

Sensibilización y exposición de CHS por DNFB

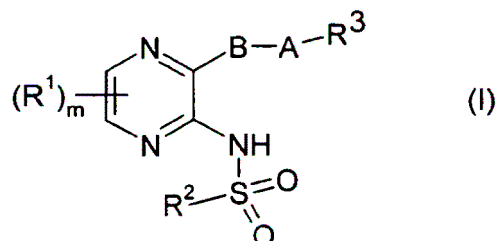
- 5 Los ratones se sensibilizan y se exponen para producir CHS a DNFB. A la fase de sensibilización le sigue una fase de exposición. Se diluye DNFB en acetona/aceite de oliva (4/1) inmediatamente antes del uso. Los ratones se sensibilizan a DNFB aplicando 25 µl de solución al 0,5% de DNFB en la pie dorsal rasurada. Cinco días después, se aplican 10 µl de DNFB al 0,2% en ambos lados de la oreja derecha (exposición). Cada espesor es monitoreado en el día 6 (1 día después de la exposición) usando un calibrador (Mitutoyo, Milán, Italia). Se calcula la inflamación de la oreja como ((Tn-T5) oreja derecha - (Tn-T5) oreja izquierda), donde Tn y T5 representan valores del espesor de la oreja en el día n de la investigación y en el día 5 antes de la exposición, respectivamente.
- 10

REFERENCIAS

- Cosmi et al. (2000) Eur. J. Immunol. 30,2972-2979
- Bush, R.K., Georgitis J.W., Handbook of asthma and rhinitis. 1st ed. (1997), Abingdon: Blackwell Science. 270
- Harrison et al.(2003) Life Sciences 74, 489-508
- 15 Hirai et al. (2001) J Exp. Med. 193, 255-261
- Lewis et al. (1982) J. Immunol. 129, 1627
- Matsuoka et al. (2000) Science 287, 2013-2017
- Nagata et al. (1999) J. Immunol. 162, 1278-1286
- Sawyer et al. (2002) Br. J. Pharmacol. 137, 1163-1172
- 20 Woodward et al. (1990) Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 31, 138-146
- Woodward et al. (1993) Eur. J. Pharmacol. 230, 327-333
- Xu et al. (1996) J Exp Med. 183, 1001-12
- WO 04/106302
- WO 04/096777
- 25 WO 04/035543
- WO 04/032848
- WO 05/007094
- WO 04/108692
- WO 04/108717
- 30 WO 04/058265
- WO 05/102338

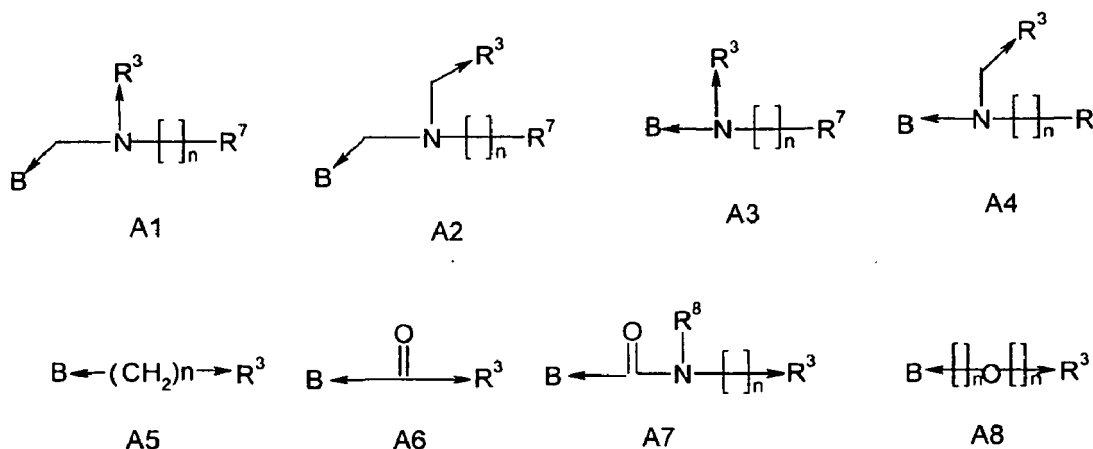
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I),



5 como también sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, y tautómeros, como también sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

A se selecciona del grupo que consiste en



siendo n un entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 o 4;

m es o bien 1 o 2;

10 B se selecciona del grupo que consiste en alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo y heteroarilo monocíclico;

R¹ es o bien hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R² es arilo, donde R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi y tioalquilo;

15 R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆ arilo, alquilheteroarilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈ donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo, arilo, tioalcoxi y tioalquilo, o donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo C₃-C₈ puede estar condensado a uno o más grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo C₃-C₈ y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi, arilo, heteroarilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, amino carbonilo, nitro, sulfoxilo, sulfonilo, sulfonamida y trihaloalquilo;

20 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, carboxilo, ciano, amino e hidroxilo; y

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo;

Arilo es un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados;

Heteroarilo es un grupo heteroaromático monocíclico, o un grupo heteroaromático bicíclico o tricíclico de anillo

condensado;

para uso como medicamento.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B se selecciona del grupo que consiste en arilo, heterocicloalquilo C₃-C₈ y alquinilo C₂-C₆.

5 3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los que R² se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo y alquilo C₁-C₆.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es hidrógeno.

10 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² y R³ están independientemente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, amino o halógeno, donde dicho alquilo C₁-C₆ o alcoxi puede estar sustituido con halógeno.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo de

N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)-bencenosulfonamida,

2-cloro-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)metil]fenil]-pirazin-2-il}bencenosulfonamida,

15 N-(3-[4-[(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)metil]fenil]pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,

2-cloro-N-[55-(4-[[metil(fenil)amino]metil]fenil)pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,

2-cloro-N-(3-[55-[(2-naftiloxi)metil]fenil]pirazin-2-il)benceno-sulfonamida,

2-cloro-N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida,

2-cloro-N-(3-[4-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil]fenil]-pirazin-2-il)bencenosulfonamida,

20 2-cloro-N-(3-[4-[(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)metil]fenil]pirazin-2-il)-bencenosulfonamida,

N-(3-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilamino)metil]fenil]pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,

N-[3-(4-[[3-metoxibencil]oxi]metil]fenil)pirazin-2-il]-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,

3-cloro-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)metil]fenil]-pirazin-2-il}bencenosulfonamida,

4-fenoxi-N-{3-[4-(quinolin-2-ilmetil)piperazin-1-il]pirazin-2-il}-bencenosulfonamida,

25 4-metil-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)metil]fenil]-pirazin-2-il} bencenosulfonamida,

4-cloro-N-[3-(4-[[metil(fenil)amino]metil]fenil)pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,

4-cyano-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino)-metil]fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida,

N-[3-(4-[[4-Fluoro-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,

N-[3-(4-Fenoximetil-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,

30 N-(3-[4-[(Metil-fenil-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,

N-[3-(4-[[4-Ciano-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,

N-{3-[4-(4-Fluoro-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,

N-(3-[4-[(Etil-fenil-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,

N-{3-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,

35 N-[3-(4-[[3-Fluoro-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,

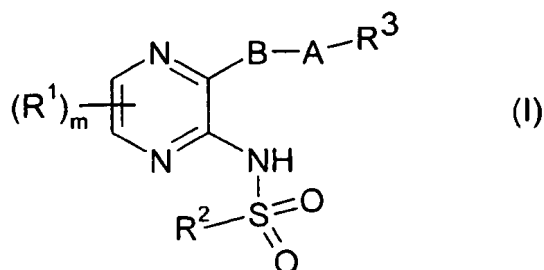
N-{3-[4-(6-Cloro-piridin-3-iloximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,

N-{3-[4-(2-Piridin-2-il-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,

N-{3-[4-(5-Fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,

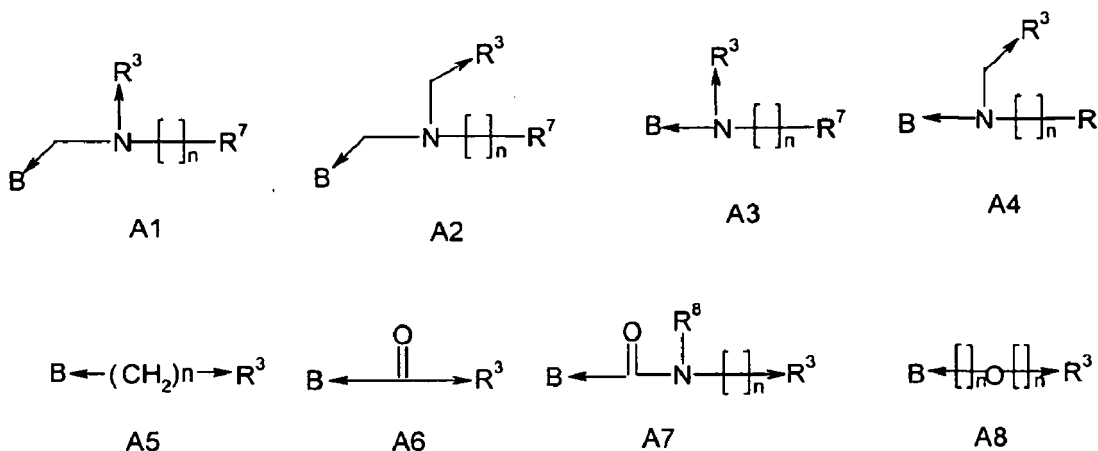
N-[3-(4-[[4-Cloro-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,

- N-{3-[4-(3-Cloro-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-(4-[(4-cianofenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[(3,4-Dicloro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-{3-[4-(4-Ciano-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 5 N-{3-[4-(6-Fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-[4-(5-metoxi-2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-{3-[4-(4-Metoxi-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-(3-[4-[(Bencil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-cloro-bencenosulfonamida,
 N-{3-[4-(2,3-Dihidro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 10 N-[3-(4-[(2,4-Dicloro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-(4-[(2,4-difluoro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-{3-[4-(2-Metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-[4-(5-fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-(4-[(2-fluoro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 15 2-Cloro-N-[3-[4-(2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-(3-[4-[(Bencil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-(3-[4-[(etil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-bencenosulfonamida, y
 N-{3-[4-(5-Cloro-2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida.
7. Uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



20

en la que A se selecciona del grupo que consiste en



siendo n un entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 o 4; m es o bien 1 o 2;

B se selecciona del grupo que consiste en alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo y heteroarilo monocíclico;

R¹ es o bien hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

5 R² es arilo, donde R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi y tioalquilo;

10 R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈ donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, heteroarilcicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo, arilo, tioalcoxi y tioalquilo, o donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo C₃-C₈ puede estar condensado a uno o más grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo C₃-C₈ y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi, arilo, heteroarilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, amino carbonilo, nitro, sulfoxilo, sulfonilo, sulfonamida y trihaloalquilo;

15 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, carboxilo, ciano, amino e hidroxilo; y

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilo;

20 Arilo es un grupo carbocíclico insaturado aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo o múltiples anillos condensados;

Heteroarilo es un grupo heteroaromático monocíclico, o bicíclico o tricíclico de anillos condensados;

como también isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, formas de racemato, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedad alérgica, dermatosis inflamatoria, trastornos inmunológicos y trastornos neurodegenerativos.

25 8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha enfermedad alérgica se selecciona del grupo que consiste en asma alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha dermatosis inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en dermatitis atópica, eczema, dermatitis de contacto alérgica, y urticaria y miositis.

30 10. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, esclerosis múltiple, artrosis y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD).

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha enfermedad es dolor neuropático.

12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que dicho compuesto es un modulador, en particular un inhibidor, de la actividad de CRTH2.

35 13. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 7 a 12, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en

N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il}-2-(trifluorometil)-bencenosulfonamida,

2-cloro-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)metil]fenil]-pirazin-2-il}bencenosulfonamida,

N-(3-{4-[(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)metil]fenil}pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,

2-cloro-N-[3-(4-{[metil(fenil)amino]metil}fenil)pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,

40 2-cloro-N-(3-{4-[(2-naftiloxi)metil]fenil}pirazin-2-il)benceno-sulfonamida,

2-cloro-N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida,

2-cloro-N-(3-{4-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil]fenil}-pirazin-2-il)bencenosulfonamida,

2-cloro-N-(3-{4-[(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)metil]fenil}pirazin-2-il)-bencenosulfonamida,

N-(3-{4-[(Metil-fenil-amino)-metil]-fenil}-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,

45 N-(3-{4-[(1,3-benzodioxol-5-ilamino)metil]fenil}pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,

- N-[3-(4-[(3-metoxibencil)oxi]metil)fenil]pirazin-2-il]-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)metil]fenil]-pirazin-2-il]bencenosulfonamida,
 4-fenoxi-N-[3-[4-(quinolin-2-ilmetil)piperazin-1-il]pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 4-metil-N-[3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)metil]fenil]-pirazin-2-il]bencenosulfonamida,
 5 4-cloro-N-[3-(4-[(metil(fenil)amino)metil]fenil)pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 4-cyano-N-[3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)metil]fenil]-pirazin-2-il]bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[(4-Fluoro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[(4-Ciano-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-(4-[(4-ciano-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 10 N-[3-[4-(4-Fluoro-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-(3-[4-[(Etil-fenil-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[(3-Fluoro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-[4-(6-Cloro-piridin-3-iloximetil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 15 N-[3-[4-(2-Piridin-2-il-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-[4-(5-Fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-Fenoximetil-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[(4-Cloro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[(3,4-Dicloro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 20 N-[3-[4-(2-Metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-[4-(4-Ciano-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-[4-(6-Fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-[4-(5-metoxi-2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il]bencenosulfonamida,
 N-[3-[4-(4-Metoxi-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 25 N-(3-[4-[(Bencil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-cloro-bencenosulfonamida,
 N-[3-[4-(2,3-Dihidro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[(2,4-Dicloro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-[4-(3-Cloro-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-(4-[(2,4-difluoro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 30 2-Cloro-N-[58-[4-(5-fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-(4-[(2-fluoro-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-[4-(2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-(3-[4-[(Bencil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-(3-[4-[(etil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-bencenosulfonamida, y
 35 N-[3-[4-(5-Cloro-2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida.
14. Una pirazina sulfonamida 2,3 sustituida seleccionada del grupo que consiste en
 N-[3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il]-2-(trifluorometil)-bencenosulfonamida,

- 2-cloro-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)metil]fenil]-pirazin-2-il}bencenosulfonamida,
 N-(3-[4-[(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)metil]fenil]pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
 2-cloro-N-[3-(4-[[metil(fenil)amino]metil]fenil)pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 2-cloro-N-(3-[59-[(2-naftiloxi)metil]fenil]pirazin-2-il)benceno-sulfonamida,
 5 2-cloro-N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida,
 2-cloro-N-(3-[4-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil]fenil]-pirazin-2-il)bencenosulfonamida,
 2-cloro-N-(3-[4-[(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)metil]fenil]pirazin-2-il)-bencenosulfonamida,
 N-(3-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilamino)metil]fenil]pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[[3-metoxibencil]oxi]metil]fenil)pirazin-2-il]-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
 10 3-cloro-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)metil]fenil]-pirazin-2-il}bencenosulfonamida,
 4-fenoxi-N-{3-[4-(quinolin-2-ilmetil)piperazin-1-il]pirazin-2-il}-bencenosulfonamida,
 4-metil-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)metil]fenil]-pirazin-2-il}bencenosulfonamida,
 4-cloro-N-[3-(4-[[metil(fenil)amino]metil]fenil)pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 4-ciano-N-{3-[4-({metil[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino)-metil]fenil]pirazin-2-il}bencenosulfonamida,
 15 N-[3-(4-[[4-Fluoro-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[59-(4-Fenoximetil-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-(3-[4-[(Metil-fenil-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[[4-Ciano-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-{3-[4-(4-Fluoro-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 20 N-(3-[4-[(Etil-fenil-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-{3-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[[3-Fluoro-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-{3-[4-(6-Cloro-piridin-3-iloximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-{3-[4-(2-Piridin-2-il-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 25 N-{3-[4-(5-Fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-{3-[59-(3-Cloro-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(59-[[4-Cloro-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-(4-[[4-ciano-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il]-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[[3,4-Dicloro-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 30 N-{3-[4-(4-Ciano-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-{3-[4-(6-Fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-{3-[4-(5-metoxi-2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-bencenosulfonamida,
 N-{3-[4-(4-Metoxi-fenoximetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-(3-[4-[(Bencil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-2-cloro-bencenosulfonamida,
 35 N-{3-[4-(2,3-Dihidro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(4-[[2,4-Dicloro-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin-2-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 2-Cloro-N-[3-(4-[[2,4-difluoro-fenil]-metil-amino]-metil]-fenil)-pirazin il]-bencenosulfonamida,

- N-{3-[4-(2-Metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
2-Cloro-N-{3-[4-(5-fluoro-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-bencenosulfonamida,
2-Cloro-N-{3-[4-((2-fluoro-fenil)-metil-amino)-metil]-fenil}-pirazin-2-il}-bencenosulfonamida,
2-Cloro-N-{3-[4-(2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-bencenosulfonamida,
- 5 N-(3-{4-[(Bencil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil}-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
2-Cloro-N-(3-{4-[(etil-piridin-2-il-amino)-metil]-fenil}-pirazin-2-il)-bencenosulfonamida, y
N-{3-[4-(5-Cloro-2-metil-indol-1-ilmetil)-fenil]-pirazin-2-il}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida.
15. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, y su vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedad alérgica, dermatosis inflamatorias, trastornos inmunológicos y trastornos neurodegenerativos.