



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 338**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 243/08 (2006.01)

C07D 207/36 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

C07D 241/06 (2006.01)

C07D 241/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08836692 .7**

96 Fecha de presentación : **24.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2185561**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2010**

54 Título: **Derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]-pirazina-6-carboxamidas y de 2,3,4,5-tetrahidropirrol[1,2,-a][1,4]-diazepino-7-carboxamidas, su preparación y su aplicación en terapéutica.**

30 Prioridad: **27.07.2007 FR 07 05497**
27.07.2007 FR 07 05498

73 Titular/es: **SANOFI**
174, Avenue de France
75013 Paris, FR

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2011

72 Inventor/es: **Baudoin, Bernard;**
Evers, Michel;
Genevois-Borella, Arielle;
Karlsson, Andreas;
Malleron, Jean-Luc y
Mathieu, Magali

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2011

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

ES 2 367 338 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

Derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]-pirazina-6-carboxamidas y de 2,3,4,5-tetrahidropirrollo[1,2-a][1,4]-diazepino-7-carboxamidas, su preparación y su aplicación en terapéutica

5 La presente invención se refiere a derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]-pirazina-6-carboxamidas y de 2,3,4,5-tetrahidropirrollo[1,2-a][1,4]-diazepino-7-carboxamidas, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

10 La presencia de múltiples placas seniles en el tejido cerebral es una de las principales alteraciones histo-patológicas observadas en la enfermedad de Alzheimer; estas placas se forman por depósito de agregados fibrilares de un péptido de 4 kDa (40-42 aminoácidos), denominado péptido amiloide β ($A\beta$). La producción y la acumulación progresiva de este péptido podrían tener un papel crucial en el inicio y la progresión de la patología de Alzheimer, según la hipótesis de una cascada amiloide (D. Selko et al. *Nature* **399A** (1999) 23; S. Roggo et al. *Top. Med. Chem* **2** (2002) 359; A. Ghosh et al. *Curr. Med. Chem.* **9** (2002) 1135).

15 El péptido $A\beta$ proviene de la proteína APP (por sus iniciales en inglés: Amyloid Precursor Protein), que puede escindirse al menos por tres actividades proteolíticas diferentes: 1) escisión en la región $A\beta$ por una actividad α -secretasa (impidiendo así la formación de $A\beta$); 2) escisión en el extremo N-terminal de $A\beta$ por una actividad β -secretasa; 3) escisión en el extremo C-terminal de $A\beta$ por una actividad γ -secretasa. La escisión consecutiva de la proteína APP en los sitios β y γ da lugar a la formación del péptido $A\beta$ (M. Citron *Nat. Rev. Neurosci.* **5** (2004) 677-685; D. Beher et al. *Expert Opin. Invest. Drugs* **14** (2005) 1385-1409).

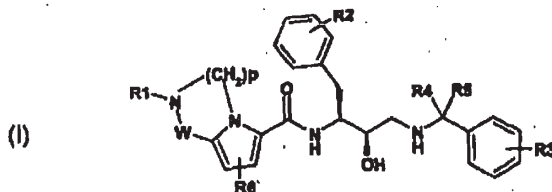
Existe por lo tanto un interés real de encontrar compuestos inhibidores de la producción del péptido $A\beta$ (T. B. Durham et al. *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* **9** (2006) 776-791).

20 WO 2004/094430, WO 2006/103088 y WO 2005/058915 describen derivados de hidroxietilamina útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

EP 1 477 490 describe derivados de pirrolpirimidina útiles como intermedios de síntesis de compuestos propuestos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

25 Ahora, se ha encontrado que los compuestos; derivados de 1,2,3,4 tetrahidropirrollo-[1,2-a]-pirazina-6-carboxamidas y de 2,3,4,5-tetrahidropirrollo[1,2-a][1,4]-diazepino-7-carboxamidas poseen una fuerte actividad inhibidora frente a la actividad β -secretasa.

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I):



en la que:

30 R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), $(CH_2)_n$ -alquenoilo (C_1-C_6), $(CH_2)_n$ -alquinoilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-Z-alquilo (C_1-C_6), en el que Z representa un heteroátomo elegido entre O, N y $S(O)_m$, o bien R1 representa un grupo COOR, $S(O)_mR$, un arilo o un aralquilo; estando los grupos alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), $(CH_2)_n$ -alquenoilo (C_1-C_6), $(CH_2)_n$ -alquinoilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-Z-alquilo (C_1-C_6), arilo o aralquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un

35 átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), halo-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halo-alcoxi (C_1-C_6), NR7R8, nitro, ciano, OR, COOR, $C(O)NR7R8$ o $S(O)_mNR7R8$,

R2 representa uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), alquenoilo (C_1-C_6), alquinoilo (C_1-C_6) o alquil (C_1-C_6)-Z-alquilo (C_1-C_6), en el que Z representa un heteroátomo elegido entre O, N y $S(O)_m$, o bien R2 representa un grupo halo-alquilo (C_1-C_6), halo-alcoxi (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), nitro, ciano, amino, un grupo NR7R8, COOR, $C(O)NR7R8$, O- $C(O)$ -alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$ -NR7R8 o un grupo arilo, pudiendo estar el grupo arilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), halo-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halo-alcoxi (C_1-C_6), NR7R8, OR, nitro, ciano, COOR, $C(O)NR7R8$ o $S(O)_mNR7R8$,

45 R3 representa un grupo trifluorometilo,

R4 y R5 representan un átomo de hidrógeno, o bien R4 y R5 forman con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono y que contiene opcionalmente de 0 a 1 heteroátomo elegido entre O, N o S,

5 R6 representa un grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6), nitro, amino, un grupo NR7R8, COOR, un grupo arilo, un grupo NR7(SO₂)R8 o C(O)NR7R8,

10 R, R7 y R8 representan, independientemente uno del otro, uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6), un grupo arilo o aril-alquileo (C_1-C_6), o bien R7 y R8 pueden formar con el átomo al que están unidos un ciclo saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que contiene de 5 a 7 átomos de carbono y que contiene opcionalmente además un heteroátomo elegido entre O, N o S(O)_m,

W representa un grupo metileno o C(O),

m representa un número entero que puede tomar los valores 0, 1 ó 2,

n representa un número entero que puede tomar los valores 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

15 p representa un número entero que puede tomar los valores 2 ó 3,

el carbono al que está unido el grupo bencilo sustituido con R2 tiene la configuración absoluta S,

el carbono al que está unido el grupo hidroxilo tiene la configuración absoluta R, en estado de base o de sal de adición a un ácido.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en estado de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

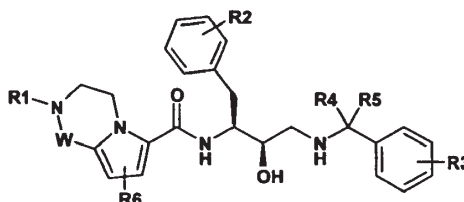
25 Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

En el marco de la presente invención, se entiende por:

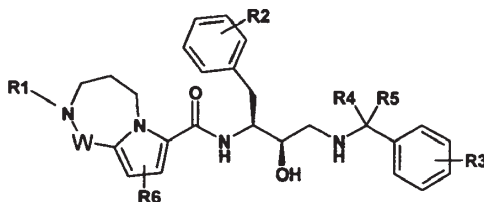
- 30
- C₁-C_z, en el que t y z pueden tomar los valores de 1 a 10, una cadena o un ciclo carbonado que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo C₁-C₃ puede caracterizar una cadena carbonada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;
 - un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo;
 - un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, etc;
 - un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico. Como ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc;
 - un grupo alquileo: un grupo alifático divalente saturado, lineal o ramificado. Como ejemplo, un grupo alquileo-C₁₋₃ representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, tal como un metilenilo (-CH₂-), un etilenilo (-CH₂CH₂-), un 1-metiletilenilo (-CH(CH₃)CH₂-), un propilenilo (-CH₂CH₂CH₂-);
 - 40 – un grupo haloalquilo: un grupo alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno; Como ejemplos se pueden citar los grupos CF₃, CH₂CF₃, CHF₂ o CCl₃;
 - un grupo haloalcoxi: un grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno. Como ejemplos, se pueden citar los grupos OCF₃, OCHF₂ o OCCl₃;
 - un grupo alqueniilo: un grupo alifático mono o poliinsaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones etilénicas;
 - 45 – un grupo alquinilo: un grupo alifático mono o poliinsaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones acetilénicas;

- un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- un grupo arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 14 átomos de carbono. Como ejemplo de grupo arilo, se puede citar fenilo o naftilo;
- pudiendo estar presentes los átomos de azufre y de nitrógeno en estado oxidado (N-óxido, sulfóxido, sulfona).
- Cuando p representa 2, los compuestos responden a la fórmula siguiente:

5



- Cuando p representa 3, los compuestos responden a la fórmula siguiente:



- 10 En los diferentes grupos tales como se han definido anteriormente, los grupos R1, R2, R3, R4, R5, R6, R, R7, R8, W y p, cuando no se definen, tienen las mismas definiciones que las mencionadas anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un primer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

W representa un grupo metileno.

- 15 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un segundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

W representa un grupo C(O).

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un tercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

- 20 p representa 2.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un cuarto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

p representa 3.

- 25 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un quinto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

R6 representa un grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo COOR o un grupo C(O)NR7R8.

Entre estos subgrupos de compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un sexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

- 30 R6 representa un grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo COOH, COOMe o un grupo C(O)N(Et)2.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un séptimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

W representa un grupo metileno o C(O),

p representa 2 ó 3,

R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_{10}), COOR o $S(O)_mR$, estando el grupo alquilo (C_1-C_{10}) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo (C_1-C_6),

R2 representa uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

5 R4 y R5 representan un átomo de hidrógeno o forman con el átomo de carbono al que están unidos un grupo ciclopropilo,

R6 representa un grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo COOR o un grupo $C(O)NR_7R_8$,

R, R7 y R8 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o uno o varios grupos alquilo (C_1-C_6).

10 Las combinaciones de los grupos uno a siete tales como se han definido anteriormente forman parte igualmente de la invención.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- 15 • 6-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y de 8-metilo
- Ácido 6-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2, 3,4-tetrahidropirrol[1,2-a] pirazina-8-carboxílico
- Hidrocloruro (2:1) del ácido 6-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol [1,2-a]pirazina-8-carboxílico
- 20 • 6-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil)-8-(dietilcarbamoil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo
- 6-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]-ciclopropilamino]-propil)-N-8,N-8-dietil-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6,8-dicarboxamida y su hidrocloruro (2:1)
- 25 • 6-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]-ciclopropilamino]-propil)-N-8,N-8-dietil-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6,8-dicarboxamida
- N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y su hidrocloruro (1:1)
- N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y su hidrocloruro (1:1)
- 30 • N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({3-(trifluorometil)bencil}amino)propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y su hidrocloruro (1: 1)
- N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({3-(trifluorometil)bencil}amino)propil]-2-(1-etilpropil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y su hidrocloruro (1:1).
- 35 • N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({3-(trifluorometil)bencil}amino)propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrol[1,2-a][1,4]diazepino-7-carboxamida y su hidrocloruro (1:1).

La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de la invención de fórmula (I).

40 En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y desprotección se proporcionan en « Protective Groups in Organic Syntesis », Green *et al.*, 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), 1991.

45 En el texto que sigue, se entiende por grupo saliente un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-

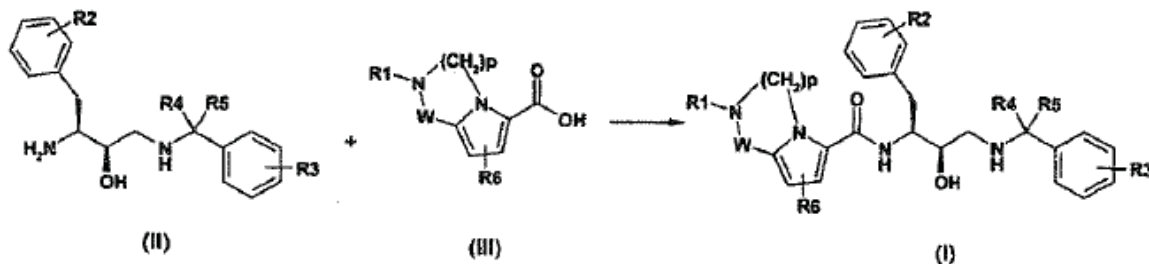
toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

En los esquemas siguientes, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que en ella se describen o que son conocidos por el experto en la técnica.

Las abreviaturas y símbolos utilizados para la descripción de los procedimientos de síntesis y para la descripción de los compuestos son los siguientes:

- BOC para *tert*-butoxicarboxilato,
- DCC para la diciclohexilcarbodiimida,
- DMF para la dimetilformamida,
- EDCI para (1-etil-3,3-dimetilaminopropil)carbodiimida,
- NMP para N-metil-2-pirrolidona,
- PyBOP para hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio,
- THF para tetrahidrofurano.

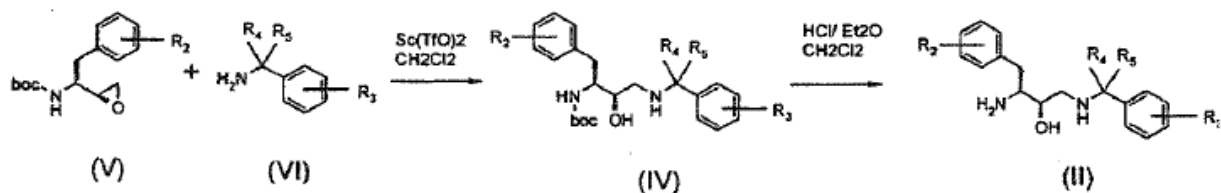
Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) según el procedimiento ilustrado por el esquema 1 siguiente.



Esquema 1

El compuesto de fórmula general (I) se puede preparar por condensación de la función amina de un compuesto de fórmula general (II) en la que R2, R3, R4 y R5 son tales como se han definido en la fórmula general (I), sobre la función ácido carboxílico del compuesto de fórmula general (III), en la que p, R1 y R6 son tales como se han definido en la fórmula general (I). Esta reacción se opera en medio anhidro, preferentemente inerte (nitrógeno o argón, por ejemplo) y utilizando agentes clásicos de acoplamiento de una función ácido con una función amina, tales como DCC, PyBOP, EDCI, en disolventes tales como diclorometano, THF, éter o cloroformo, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

El compuesto de fórmula general (II), en la que R2, R3, R4 y R5 son tales como se han definido en la fórmula general (I), se puede preparar a partir del compuesto de fórmula general (IV), en la que R2, R3, R4 y R5 son tales como se han definido en la fórmula general (I), por desprotección de la amina primaria por acción de un ácido (ácido clorhídrico, por ejemplo) en disolución en un disolvente o una mezcla de disolvente etéreo (dietiléter, por ejemplo) y/o clorado (diclorometano, por ejemplo), según el procedimiento ilustrado por el esquema 2 siguiente.



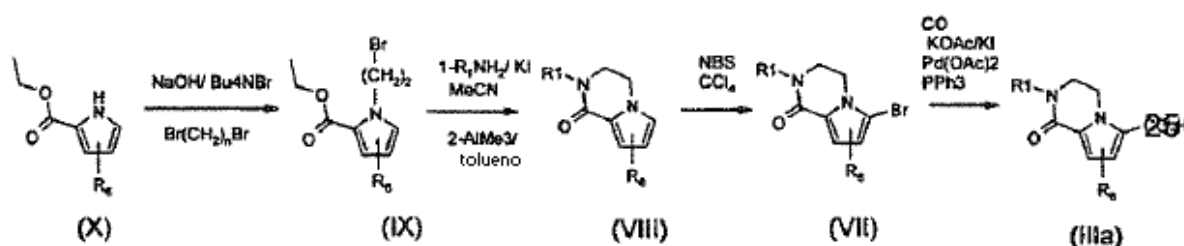
Esquema 2

El compuesto de fórmula general (IV), en la que R2, R3, R4 y R5 son tales como se han descrito anteriormente, se puede preparar por reacción de un derivado de bencilamina de fórmula general (VI), en la que R3, R4 y R5 son tales como se han definido en la fórmula general (I) con un oxirano de fórmula general (V), en la que R2 es tal como se ha

definido en la fórmula general (I) operando en medio anhidro, preferentemente inerte (nitrógeno o argón, por ejemplo), en un disolvente clorado (diclorometano, por ejemplo) y en presencia de un ácido de Lewis, como por ejemplo triflato de escandio.

- 5 Los compuestos de fórmula general (I) en la que W representa C(O) y p representa 2, se pueden obtener por condensación de la función amina del compuesto de fórmula general (II) sobre la función ácido carboxílico del compuesto de fórmula general (IIIa), en la que R1 y R6 son tales como se ha descrito anteriormente.

- 10 Los compuestos de fórmula general (IIIa) se pueden preparar según el procedimiento del esquema 3 siguiente, a partir del compuesto de fórmula general (VII), en la que R1 y R6 son tales como se han definido anteriormente, por reacción del compuesto de fórmula general (VII) con monóxido de carbono (bajo presión de 1 a 20 atmósferas), en presencia de iones acetato (de potasio o de sodio) y un yoduro alcalino (yoduro de sodio o de potasio, por ejemplo), en presencia de un catalizador de paladio (acetato de paladio, por ejemplo), de una fosfina (trifenilfosfina, por ejemplo) en disolución en un disolvente orgánico (dimetilformamida, por ejemplo) y en presencia de agua. La reacción tiene lugar a una temperatura comprendida entre 20°C y la de reflujo del disolvente.



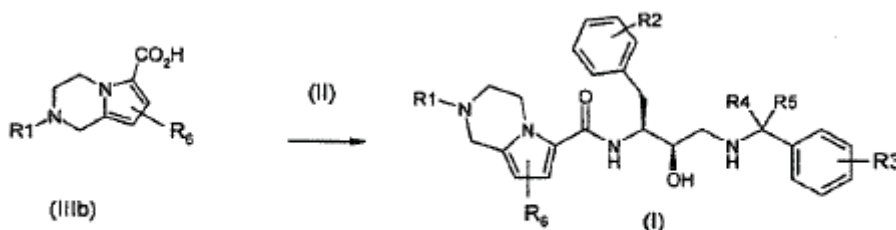
Esquema 3

- 15 El derivado halogenado de fórmula general (VII), en la que R1 y R6 son tales como se han definido anteriormente, se puede preparar a partir del derivado bicíclico de fórmula general (VIII), por reacción con un agente de halogenación tal como la N-bromosuccinimida en un disolvente clorado (tetracloruro de carbono, por ejemplo).

- 20 El derivado bicíclico de fórmula general (VIII) se puede preparar por aminólisis del compuesto de fórmula general (IX) con una amina de fórmula general R₁NH₂. Esta reacción se realiza en presencia o no de iones yoduro (yoduro de potasio o de sodio, por ejemplo) y en disolución en un disolvente orgánico (acetonitrilo, dimetilformamida, etanol, NMP, éter, THF, dioxano, tolueno, por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente. El derivado aminado obtenido como intermedio se cicla en presencia de un agente de ciclación (trimetilaluminio, por ejemplo) en disolución en un disolvente orgánico (tolueno, por ejemplo) a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 25 El compuesto de fórmula general (IX) se puede preparar a partir del derivado del pirrol-2-carboxilato de etilo de fórmula general (X), por una reacción de monoalquilación, por acción del 1,2-dibromoetano. Esta alquilación se realiza con una base tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, t-butilato de potasio, sosa, hidruro de sodio y en disolventes tales como etanol, DMF, NMP, éter, THF, dioxano, acetonitrilo, tolueno, o por transferencia de fase en presencia de un agente tal como cloruro de tetrabutilamonio en diclorometano o dicloroetano en presencia de agua o también en benceno.

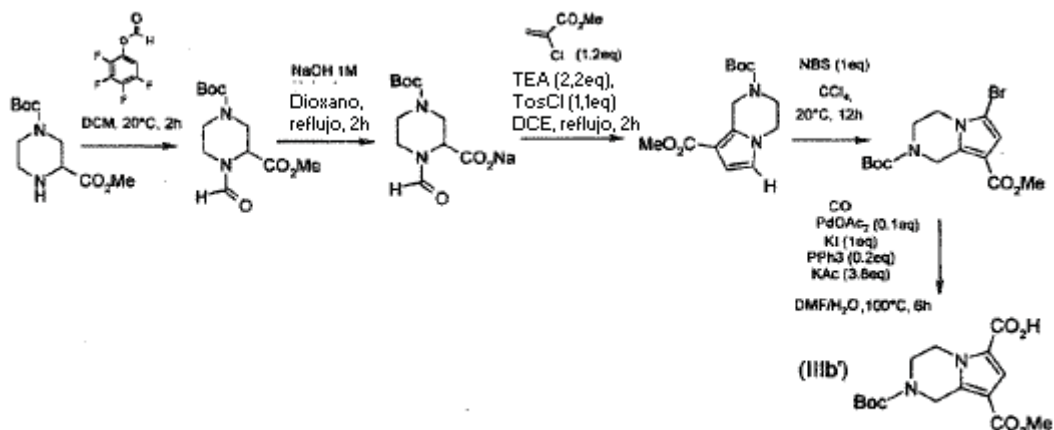
Los compuestos de fórmula (I) en la que W representa un grupo metileno y p representa 2, se pueden obtener por condensación de la función amina del compuesto de fórmula general (II) sobre la función ácido carboxílico del compuesto de fórmula general (IIIb), según el procedimiento del esquema 4 siguiente.



Esquema 4

Entre los compuestos de fórmula general (IIIb), el compuesto de fórmula (IIIb') en la que R6 representa COOR, siendo R tal como se ha definido anteriormente, es particularmente interesante para la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

- 5 Este compuesto de fórmula (IIIb') (ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-8-(metoxycarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico) se puede sintetizar según el procedimiento del esquema 5 siguiente, a partir del 6-bromo-3,4-dihidropirrollo[1,2a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo y de 8-metilo, en las mismas condiciones que las utilizadas para la preparación del compuesto de fórmula general (IIIa).



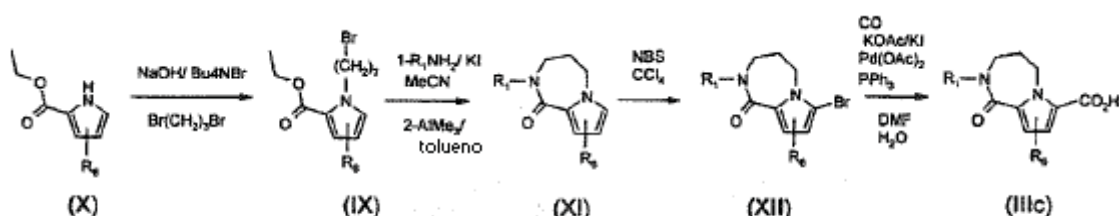
Esquema 5

- 10 El 6-bromo-3,4-dihidropirrollo[1,2a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo y de 8-metilo se puede preparar por una reacción de halogenación del 3,4-dihidropirrollo[1,2a]pirazina-2,8-(1H)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo y de 8-metilo, con un agente de halogenación tal como N-bromosuccinimida, en un disolvente clorado (tetracloruro de carbono, por ejemplo) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 15 El 3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2,8-(1H)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo y de 8-metilo se puede preparar a partir del 4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-formilpiperazina-2-carboxilato de sodio, por reacción con una mezcla de cloruro de tosilo y de α -cloroacrilato de metilo en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o piridina, en un disolvente clorado, tal como diclorometano o dicloroetano, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 20 El 4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-formilpiperazina-2-carboxilato de sodio se puede preparar a partir de la 2-metoxycarbonil-4-N-*tert*-butilo piperazina comercial, por una reacción de formilación con formiato de pentafluorofenilo (que se prepara extemporáneamente según L. Kisfaludy et al. Synthesis (1987) **5**, 510) operando en medio anhidro, preferentemente inerte (nitrógeno o argón, por ejemplo), en un disolvente orgánico clorado (diclorometano, por ejemplo), a una temperatura cercana a 20°C, seguido de una reacción de salificación por acción de una base tal como sosa, carbonato de potasio, *tert*-butilato de potasio, en disolventes tales como THF o dioxano, a una temperatura cercana a 20°C.

- 25 Los compuestos de fórmula general (I) en la que W representa un grupo CO y p representa 3, se pueden obtener por condensación de la función amina del compuesto de fórmula general (II) sobre la función ácido carboxílico del compuesto de fórmula general (IIIc), obteniéndose éste según el procedimiento del esquema 6 siguiente.



Esquema 6

- 30 Los compuestos de fórmula general (IIIc) se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula general (XII) con monóxido de carbono, en presencia de iones acetato (de potasio o de sodio), y de un yoduro alcalino (yoduro de sodio o de potasio, por ejemplo) en presencia de un catalizador de paladio (acetato de paladio, por ejemplo), de una

fosfina (trifenilfosfina, por ejemplo) en disolución en un disolvente orgánico (dimetilformamida, por ejemplo) y en presencia de agua. La reacción tiene lugar a una temperatura comprendida entre 20°C y la de reflujo del disolvente.

El derivado halogenado de fórmula general (XII), en la que R1 y R6 son tales como se han descrito anteriormente, se puede preparar a partir de un derivado de fórmula general (XI), por reacción con un agente de halogenación tal como *N*-bromosuccinimida en un disolvente clorado (tetracloruro de carbono, por ejemplo).

El derivado bicíclico de fórmula general (XI) se puede preparar por aminólisis del compuesto de fórmula general (IX) con una amina de fórmula general R_1NH_2 . Esta reacción se realiza en presencia o no de iones yoduro (yoduro de potasio o de sodio, por ejemplo) y en disolución en un disolvente orgánico (acetonitrilo, dimetilformamida, etanol, NMP, éter, THF, dioxano, tolueno, por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente. El derivado aminado obtenido como intermedio se cicla a continuación en presencia de un agente de ciclación (trimetilaluminio, por ejemplo) en disolución en un disolvente orgánico (tolueno, por ejemplo) a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente. El compuesto de fórmula general (IX) se puede preparar a partir del derivado del pirrol-2-carboxilato de etilo de fórmula general (X), por una reacción de monoalquilación, por acción del 1,3-dibromopropano. Esta alquilación se realiza con una base tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, *t*-butilato de potasio, sosa, hidruro de sodio y en disolventes tales como etanol, DMF, NMP, éter, THF, dioxano, acetonitrilo, tolueno, o por transferencia de fase en presencia de un agente tal como cloruro de tetrabutilamonio en diclorometano o dicloroetano en presencia de agua, o también en benceno.

Los productos de fórmula (I), pueden someterse, si se desea y si es necesario, para obtener los productos de fórmula (I) o transformarse en otros productos de fórmula (I), a una o varias de las reacciones de transformación siguientes, en cualquier orden:

- a) una reacción de esterificación o de amidificación de la función ácido,
- b) una reacción de hidrólisis de la función éster en función ácido,
- c) una reacción de transformación de la función hidroxilo en función alcoxi,
- d) una reacción de oxidación de la función alcohol en función aldehído, cetona o ácido,
- e) una reacción de reducción de la función ácido, aldehído o cetona en función alcohol,
- f) una reacción de aminación reductora de una función aldehído o cetona,
- g) una reacción de oxidación del grupo alquénilo en función aldehído o cetona,
- h) una reacción de oxidación de un tioéter en sulfona o sulfóxido,
- i) una reacción de alquilación de una sulfonamida,
- j) una reacción de deshidratación de un grupo hidroxialquilo en grupo alquénilo,
- k) una reacción de deshidrohalogenación de un derivado halogenado,
- l) una reacción de hidrogenación total o parcial del grupo alquénilo o alquínilo en grupo alquénilo o alquilo,
- m) una reacción de acoplamiento catalítico de un derivado halogenado y de un derivado organometálico, tal como estánnico o borónico, para introducir un sustituyente alquilo, alquénilo, alquínilo o arilo,
- n) una reacción de protección de las funciones reactivas,
- o) una reacción de eliminación de los grupos protectores que puedan llevar las funciones reactivas protegidas,
- p) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,
- q) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en enantiómeros, estando, llegado el caso, dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras,
- r) una reacción de reducción de derivados nitro en derivados nitroso o amino,
- s) una reacción de mono- o de di-alquilación de una función amina,
- t) una reacción de sulfonilación de una amina primaria o secundaria,
- u) una reacción de acilación de una función amina.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmulas (IIIa), (IIIb), (IIIb') y (IIIc). Estos compuestos son útiles como intermediarios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden purificar por los métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, por cristalización, cromatografía o extracción.

- 5 Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se refieren a los que se dan en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

- 10 Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ¹H) se han efectuado a 250 MHz, 300 MHz, 400 MHz ó 500 MHz con aparatos Brüker (desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d₆ (DMSO-d₆) referenciado a 2,50 ppm a la temperatura de 303K). Las abreviaturas utilizadas para caracterizar las señales son las siguientes: s = singlete, m = multiplete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete.

La nomenclatura de los compuestos de los ejemplos siguientes ha sido establecida mediante el programa informático ACDLabs[®] versión 10.0.

15 **Ejemplo 1:**

6-{{[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-{{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino}propil]carbamoil}-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y de 8-metilo

La preparación del formiato de pentafluorofenilo se describe en la bibliografía (Lajos Kisfaludy et al., Synthesis 1987, 5, 510).

20 **1.1: 4-Formilpiperazina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y de 3-metilo**

Se disuelven 10 g de 2-metoxycarbonil-4-*N-terc*-butilo-piperazina en 25 cm³ de diclorometano bajo atmósfera inerte a una temperatura cercana a 20°C. La disolución de formiato de pentafluorofenilo obtenida en la etapa anterior se añade gota a gota a una temperatura cercana a 20°C. La agitación se mantiene 1h30 después de terminar la adición. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El aceite amarillo-anaranjado obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de sílice (columna: 700 g; granulometría: 40-60 μm; caudal: 80 cm³/min; eluyente: ciclohexano 30%-acetato de etilo 70%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida (5 kPa), se obtienen 10,5 g de 4-formilpiperazina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y de 3-metilo en forma de un aceite amarillo claro.

- 30 • RMN: para este lote, se observa un desdoblamiento de 50% -50% de rotámetros con: 1,38 (s, 4,5H); 1,39 (s, 4,5H); de 2,62 a 2,93 (m, 1,5H); 3,08 (m, 1H); 3,26 (m parcialmente enmascarado, 0,5H); 3,64 (m parcialmente enmascarado, 0,5H); 3,68 (s, 1,5H); 3,69 (s, 1,5H); 3,90 (m, 1H); 4,02 (m, 0,5H); 4,36 (d ancho, J = 13,5 Hz, 0,5H); 4,42 (d ancho, J = 13,5 Hz, 0,5H); 4,71 (d ancho, J = 4,5 Hz, 0,5H); 4,89 (d ancho, J = 4,5 Hz, 0,5H); 8,09 (s, 0,5H); 8,16 (s, 0,5H).

1.2: 4-(*terc*-Butoxicarbonil)-1-formilpiperazina-2-carboxilato de sodio

- 35 Se disuelven 10,5 g de 4-formilpiperazina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y de 3-metilo en 200 cm³ de dioxano a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 42 cm³ de una disolución de sosa 1 M y la mezcla de reacción se calienta a reflujo del disolvente durante 1h30. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El residuo sólido beige obtenido se tritura en acetato de etilo, se filtra, se lava y se seca al aire. Se obtienen 10,5 g de 4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-formilpiperazina-2-carboxilato de sodio en forma de un sólido blanco amorfo.

- 40 • LC-MS-DAD-ELSD: 259⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾
- RMN: 8,08 (d, 1H); 4,74 (d, 0,5H); 4,55 (m, 1H); 4,39 (d, 0,5H); 4,00 (dd, 1H); 3,62 (d, 0,5H); 3,43 (t, 0,5H); 3,00 (m, 3H); 1,40 (s, 9H).

1.3: 3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y de 8-metilo

- 45 Se disuelven 10,5 g de 4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-formilpiperazina-2-carboxilato de sodio en 300 cm³ de dicloroetano a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 8,5 g de cloruro de tosilo, 5,3 cm³ de α-cloroacrilato de metilo y 12,6 cm³ de trietilamina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo del disolvente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura cercana a 20°C. Se lava sucesivamente 2 veces con 100 cm³ de agua y 2 veces con 100 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases acuosas se vuelven a extraer con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre un filtro separador de fases y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El aceite marrón-anaranjado obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de sílice (columna: 700 g; granulometría: 40-60 μm; caudal: 80

cm³/min; eluyente: ciclohexano 80%-acetato de etilo 20%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida (5 kPa), se obtienen 9,5 g de 3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y de 8-metilo en forma de un sólido amarillo claro.

- RMN (ppm): 6,77 (d, 1H); 6,42 (d, 1H); 4,73 (s, 2H); 3,98 (t, 2H); 3,72 (t, 2H); 3,70 (s, 3H); 1,43 (s, 9H)
- LC-MS-DAD-ELSD: 281 (+) = (M + H) (+)
- PF: 100°C

1.4: 6-Bromo-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxilato de 2-*terc* butilo y de 8-metilo

Se disuelven 9,5 g de 3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y de 8-metilo en 1 dm³ de tetracloruro de carbono a una temperatura cercana a 20°C. La mezcla de reacción se enfría a 4°C mediante un baño de hielo-agua y se añaden 6 g de *N*-bromosuccinimida en dos veces con un intervalo de 5 min. La agitación se mantiene 18 h durante las que el medio de reacción se sube progresivamente hasta una temperatura cercana a 20°C. Se añaden a la mezcla de reacción (pH 9) 6 g de hidrógenocarbonato de sodio y 6 g de sulfato de sodio disueltos en 150 cm³ de agua. La fase orgánica se lava sucesivamente con 150 cm³ de agua y con 150 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases acuosas se vuelven a extraer con tetracloruro de carbono. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre un filtro separador de fases y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El aceite amarillo obtenido se tritura en ciclohexano. El derivado bromado que ha precipitado se filtra y se lava con ciclohexano. Se obtienen 8,6 g de 6-bromo-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y de 8-metilo en forma de un sólido amarillo claro.

- RMN: 6,57 (s, 1H); 4,72 (s, 2H); 3,88 (t, 2H); 3,76 (t, 2H); 3,71 (s, 3H); 1,43 (s, 9H)
- LC-MS-DAD-ELSD: 359⁽⁺⁾79Br = (M+H)⁽⁺⁾, 381⁽⁺⁾79Br = (M+Na)⁽⁺⁾
- PF: 109°C

1.5: Ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-8-(metoxycarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6-carboxílico

Se disuelven 8,6 g de 6-bromo-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y de 8-metilo en 320 cm³ de dimetilformamida a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 9 g de acetato de potasio y 4,2 g de yoduro de potasio y la mezcla de reacción se purga con monóxido de carbono. Bajo atmósfera de monóxido de carbono, se añaden 20 cm³ de agua así como 538 mg de acetato de paladio y 1,3 g de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se somete a un burbujeo de monóxido de carbono y se calienta a 100°C durante 6 h. Se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El residuo sólido obtenido se recoge en 300 cm³ de acetato de etilo y se añaden 220 cm³ de sosa, respectivamente 200 cm³ de 1 M y 20 cm³ de 5 M (pH 12). Después de filtrar el paladio y decantar el filtrado, el ácido se precipita por adición de 70 cm³ de ácido clorhídrico 5 M a la fase acuosa. El sólido se filtra y se seca al aire. Se obtienen 6,9 g de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-8-(metoxycarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6-carboxílico en forma de un sólido blanco.

- RMN: 7,09 (s, 1H); 4,79 (s, 2H); 4,32 (t, 2H); 3,73 (m, 5H); 1,44 (s, 9H)
- LC-MS-DAD-ELSD: 325⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾; 225⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾ t-BOC + H
- PF: 177°C

La preparación de 1-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropilamina se describe en la bibliografía (Armin de Meijere et al, Organic Letters 2003, 5(5),753-755).

1.6: [(1*S*,2*R*)-1-Bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil] carbamato de *terc*-butilo

Se disuelven 4,6 g de 1-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropilamina en 12 cm³ de diclorometano a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 7,9 g de [S-(*R*,*R*)]-(1-oxiranil-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo y 2,3 g de triflato de escandio. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a 20°C durante 12 h. Se diluye en 100 cm³ de diclorometano y se lava sucesivamente 2 veces con 15 cm³ de agua, 20 cm³ de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con 50 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases acuosas se extraen con diclorometano, y las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre filtro separador de fases y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El sólido blanco obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de sílice (columna: 600 g; granulometría: 40-60 µm; caudal: 80 cm³/min; eluyente: éter de diisopropilo 80%-acetato de etilo 20%). Se obtienen 6,8 g de [(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco.

- RMN: 7,64 (s, 1H); 7,53 (m, 3H); 7,23 (m, 2H); 7,15 (m, 3H); 6,56 (d, 1H); 6,12 (d, 1H); 4,70 (d, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,18 (m, 1H); 2,98 (dd, 1H); 2,50 (m, 2H); 1,21 (s, 9H); 0,98 (m, 4H)

- LC-MS-DAD-ELSD: 465 ⁽⁺⁾ = (M+H) ⁽⁺⁾
- PF: 124°C

1.7: Hidrocloruro (2:1) de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)butan-2-ol

Se disuelven 6,8 g de [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamato de *terc*-butilo en 250 cm³ de diclorometano a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 36,6 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se mantiene con agitación 1h30 a una temperatura cercana a 20°C. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El sólido beige obtenido se tritura en éter de diisopropilo y se filtra. Se obtienen 5,4 g de hidrocloruro (2:1) de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)butan-2-ol.

- RMN: 1,16 (m, 1H); 1,27 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 2,62 (m, 1H); 2,85 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 2,95 (m, 1H); 3,52 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 6,17 (m, 1H); 7,24 (m, 5H); 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,94 (s, 1H); 8,23 (m ancho, 3H); 9,72 (m extendido, 1H); 10,35 (m extendido, 1H).
- LC-MS-DAD-ELSD: 409 ⁽⁺⁾ = (M+Ác. Fórmico-H) ⁽⁻⁾; 365 ⁽⁺⁾ = (M⁺)

1.8: 6-{{[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil}-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y de 8-metilo

Se disuelven 3,9 g de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-8-(metoxycarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-6-carboxílico y 5,4 g de hidrocloruro (2:1) de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)butan-2-ol en 270 cm³ de diclorometano bajo atmósfera inerte a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 184 mg de hidroxibenzotriazol, 7,1 cm³ de *N,N*-diisopropiletilamina, seguido de 3,1 g de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y de 166 mg de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se mantiene con agitación 3 h a una temperatura cercana a 20°C. La mezcla de reacción se lava sucesivamente con 50 cm³ de agua, 2 veces con 50 cm³ de una disolución acuosa saturada de hidrógenofosfato de potasio, otra vez con 50 cm³ de agua y con 100 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases acuosas se extraen con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre un filtro separador de fases y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El merengue beige obtenido se purifica por reprecipitación en éter de diisopropilo a una temperatura cercana a 20°C. El precipitado se filtra, se lava con éter de diisopropilo y se seca al aire. Se obtienen 6,8 g de 6-{{[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil}-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y de 8-metilo en forma de un sólido blanco.

- RMN: 7,93 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,53 (m, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,18 (m, 4H); 7,13 (s, 1H); 7,11 (m, 1H); 4,80 (d, 1H); 4,74 (c, 2H); 4,09 (m, 2H); 4,01 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,62 (m, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,03 (dd, 1H); 2,69 (dd, 1H); 2,50 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,80 (m, 4H)
- LC-MS-DAD-ELSD: 669 ⁽⁻⁾ = (M-H) ⁽⁻⁾; 671 ⁽⁺⁾ = (M+H) ⁽⁺⁾
- PF: 136°C

Ejemplo 2:

Ácido 6-{{[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil}-2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-8-carboxílico

Se disuelven 2 g de 6-{{[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil}-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y de 8-metilo (preparado en el ejemplo 1.8) en 20 cm³ de metanol a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 6,8 cm³ de sosa 1 M y la mezcla de reacción se calienta durante 18 h a reflujo del disolvente. El metanol de la mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida (5 kPa) y el residuo acuoso obtenido se acidifica por la adición de 6,8 cm³ de ácido clorhídrico 1 M. El residuo gomoso obtenido se concentra a sequedad en el evaporador rotatorio y se recoge en acetato de etilo. Las sales de cloruro de sodio se filtran y se concentra el filtrado en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El merengue beige obtenido se tritura en éter de diisopropilo. El sólido obtenido se filtra, se lava con éter de diisopropilo y se seca al aire. Se obtienen 1,8 g de ácido 6-{{[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil}-2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-8-carboxílico en forma de un polvo blanco.

- RMN: de 0,87 a 1,06 (m, 4H); 1,42 (s, 9H); 2,46 (dd, J = 7,5 y 12,0 Hz, 1H); 2,55 (dd, J = 3,5 y 12,0 Hz, 1H); 2,69 (dd, J = 10,5 y 14,0 Hz, 1H); 3,04 (dd, J = 3,5 y 14,0 Hz, 1H); 3,49 (m, 1H); 3,62 (m, 2H); de 3,96 a 4,15 (m, 3H); 4,73 (m, 2H); 4,80 (m, 1H); 7,09 (s, 1H); 7,11 (m, 1H); 7,19 (m, 4H); 7,42 (m, 2H); 7,54 (m, 1H); 7,61 (s ancho, 1H); 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

- LC-MS-DAD-ELSD: 655⁽⁻⁾ = (M-H)⁽⁻⁾; 657⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾
- PF: 134,5°C

Ejemplo 3:**Hidrocloreto (2:1) del ácido 6-[[[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-8-carboxílico**

Se disuelven 200 mg de ácido 6-[[[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil]-2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-8-carboxílico (preparado como en el ejemplo 2) en 5 cm³ de diclorometano a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 0,76 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a la mezcla de reacción que se mantiene con agitación 18 h a una temperatura cercana a 20°C. Se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El residuo se tritura en éter de diisopropilo, el sólido se filtra, se lava con éter de diisopropilo y se seca al aire. Se obtienen 194 mg de hidrocloreto (2:1) del ácido 6-[[[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-8-carboxílico en forma de un sólido amarillo.

- RMN: 1,19 (m, 1H); 1,28 (m, 1H); 1,58 (m, 2H); 2,71 (m, 2H); 2,94 (m, 1H); 3,05 (dd, J = 3,0 y 14,0 Hz, 1H); 3,48 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,50 (s, 2H); 5,80 (m ancho, 1H); 7,11 (m, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,18 (m, 4H); 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 8,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 9,26 a 10,0 (m extendido, 4H); 12,4 (m extendido, 1H).
- LC-MS-DAD-ELSD: 557⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾
- PF: 196°C

Ejemplo 4:**6-[[[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil]-8-(dietilcarbamoil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**

Se disuelven 0,6 g de ácido 6-[[[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil]-2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-8-carboxílico (preparado en el ejemplo 2) y 0,094 cm³ de dietilamina en 25 cm³ de diclorometano a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 12 mg de hidroxibenzotriazol, 0,5 cm³ de *N,N*-diisopropiletilamina, seguido de 210 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y de 11 mg de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se mantiene con agitación 18 h a una temperatura cercana a 20°C. Se lava sucesivamente con 10 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 1M, con 20 cm³ de agua, con 10 cm³ de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con 15 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre un filtro separador de fases y se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El merengue obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de sílice (columna: 70 g; granulometría: 15-40 µm; caudal: 30 cm³/min; eluyente: ciclohexano 20%-acetato de etilo 80%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida (5 kPa), se obtienen 310 mg de 6-[[[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil]-8-(dietilcarbamoil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo, en forma de un sólido amorfo blanco.

- RMN: de 0,89 a 1,06 (m, 4H); 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 6H); 1,40 (s, 9H); 2,50 (m enmascarado, 1H); 2,59 (m, 2H); 2,70 (dd, J = 10,5 y 14,0 Hz, 1H); 3,03 (dd, J = 3,5 y 14,0 Hz, 1H); 3,40 (q, J=7,0 Hz, 4H); 3,53 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,99 (m, 2H); 4,13 (m, 1H); 4,58 (m, 2H); 4,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,11 (m, 1H); 7,19 (m, 4H); de 7,42 a 7,51 (m, 2H); 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H).
- LC-MS-DAD-ELSD: 710⁽⁻⁾ = (M-H)⁽⁻⁾; 712⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾

Ejemplo 5:**Hidrocloreto (2:1) de 6-[[[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropilamino]-propil]-*N*-8,*N*8-dietil-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-6,8-dicarboxamida**

Se disuelven 200 mg de 6-[[[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil]-8-(dietilcarbamoil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (preparado como en el ejemplo 4) en 5 cm³ de diclorometano a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 0,70 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se mantiene con agitación 18 h a una temperatura cercana a 20°C. Se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El residuo se tritura en éter de diisopropilo, el sólido se filtra, se lava con éter de diisopropilo y se seca al aire. Se obtienen 123 mg de hidrocloreto

(2:1) de 6-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropilamino]-propil)-N-8,N-8-dietil-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6,8-dicarboxamida, en forma de un polvo amarillo.

- RMN: de 1,10 a 1,35 (m, 8H); 1,60 (m, 2H); de 2,61 a 2,81 (m, 2H); de 2,92 a 3,12 (m, 2H); de 3,25 a 3,58 (m parcialmente enmascarado, 6H); 4,90 (m, 2H); 4,22 (m, 1H); de 4,30 a 4,43 (m, 3H); 5,89 (m extendido, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,13 a 7,24 (m, 4H); 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 9,35 a 9,53 (m extendido, 2H); 9,77 (m extendido, 1H); 9,98 (m extendido, 1H).
- LC-MS-DAD-ELSD: 612⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾
- PF: 143°C

10 **Ejemplo 6:**

6-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropilamino]-propil)-N-8,N-8-dietil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6,8-dicarboxamida

6.1: 6-((1S)-1-[(5R)-2-oxo-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletil}carbamoil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo y de 8-metilo

15 A una disolución de 2 g de 1.8: 6-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-((1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil)amino)propil)carbamoil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo y de 8-metilo (preparado en el ejemplo 1.8) en 10 cm³ de diclorometano enfriado a una temperatura cercana a 0°C y bajo atmósfera inerte, se añaden 0,967 g de N,N'-carbonildiimidazol y se agita dejando que vuelva a una temperatura cercana a 25°C. La agitación se mantiene durante 48 h. Se añaden 6 cm³ de diclorometano y 15 cm³ de una disolución acuosa de ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se extrae 2 veces mediante 40 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El sólido residual se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 200 g; granulometría: 15-40 µm; caudal: 90 cm³/min.; eluyente: ciclohexano 50%-acetato de etilo 50%). Las fracciones que contienen el producto esperado se concentran a sequedad con el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa).

20 Se obtienen 1,46 g de 6-((1S)-1-[(5R)-2-oxo-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletil}carbamoil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo y de 8-metilo en la forma de un sólido blanco.

- PF: 106°C
- RMN 1,30 - 1,56 (m parcialmente enmascarado, 4 H) 1,46 (s, 9 H) 2,82 (dd, J=14,0, 10,7 Hz, 1 H) 2,94 (d, J=14,0, 3,6 Hz, 1 H) 3,60 (dd, J = 9,0, 6,4 Hz, 1 H) 3,68 (m, 2 H) 3,75 (t, J = 9,0 Hz, 1 H) 3,79 (s, 3H) 4,13 - 4,29 (m, 2 H) 4,38 (m 1 H) 4,62 (m, 1 H) 4,79 (s ancho, 2 H) 7,19 (m, 1 H) 7,27 (m, 5 H) 7,48 (s ancho, 1 H) 7,52 - 7,66 (m, 3 H) 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1 H).
- LC-MS-DAD-ELSD: Tr (mn) = 2,44; MH⁺ = 697⁺; Pureza: 98%

35 **6.2: 6-((1S)-1-[(5R)-2-oxo-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletil}carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo**

Se disuelven 1,3 g de 6-((1S)-1-[(5R)-2-oxo-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletil}carbamoil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo y de 8-metilo en 5 cm³ de diclorometano bajo atmósfera inerte a una temperatura cercana a 20°C y se añaden 5 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 4M en dioxano en 10 min. La mezcla de reacción se agita 15 h a una temperatura cercana a 20°C y se concentra a sequedad en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El sólido residual, amarillo claro, se recoge con 15 cm³ de éter de diisopropilo y se tritura. El sólido se filtra, se lava 2 veces con 10 cm³ de éter de diisopropilo y se seca al aire para obtener 1,2 g de 6-((1S)-1-[(5R)-2-oxo-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletil}carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo en la forma de un sólido blanco-crema di-hidroclorado. Este sólido se utiliza sin ninguna purificación adicional en el ejemplo 6.3.

- RMN: 1,28-1,45 (m, 3 H) 1,51 (m, 1 H) 2,78 (dd, J = 13,8, 10,5 Hz, 1 H) 2,90 (dd, J = 13,8, 3,8 Hz, 1 H) 3,47 (m, 2 H) 3,59 (m, 1 H) 3,72 (t, J = 8,9 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 4,24-4,48 (m, 3 H) 4,49 (s, 2 H) 4,61 (m, 1 H) 7,16 (m, 1 H) 7,24 (m, 4 H) 7,33 (s, 1 H) 7,44 (s ancho, 1 H) 7,48-7,63 (m, 3 H) 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) 9,52 (m extendido, 2 H)
- LC-MS-DAD-ELSD: Tr (mn) = 3,26; MH⁺ = 597⁺; MH⁻ = 595⁻; Pureza: 98%

50 **6.3: 2-(metilsulfonil)-6-((1S)-1-[(5R)-2-oxo-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletil}carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo**

A una disolución de 900 mg de 6-((1S)-1-[(5R)-2-oxo-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletíl)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo, 0,5 cm³ de trietilamina y 30 cm³ de diclorometano, se añade, bajo atmósfera inerte, gota a gota en 5 min, una disolución de 0,132 cm³ de cloruro de mesilo en 2 cm³ de diclorometano. La mezcla de reacción se agita 15 h a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 20 cm³ de agua y se lleva la fase acuosa a pH 2 por adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se decanta y se separa y se lava con 20 cm³ de agua. Se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Los 940 mg de sólido obtenidos se purifican por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 100 g; granulometría: 15-40 µm; caudal: 30 cm³/min.; eluyente: ciclohexano 50%-acetato de etilo 50%). Las fracciones que contienen el producto esperado se concentran a sequedad en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Los 713 mg de sólido incoloro obtenidos se recogen con 30 cm³ de tetrahidrofurano. Se añaden 3 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 4N en tetrahidrofurano y se deja con agitación a una temperatura cercana a 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Se obtienen 704 mg de un sólido en la forma de un merengue blanco, que se trituran con 10 cm³ de éter de diisopropilo. El sólido se filtra y se seca al aire a una temperatura cercana a 20°C. Se obtienen 596 mg de 2-(metilsulfonil)-6-((1S)-1-[(5R)-2-oxo-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletíl)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo en la forma de un sólido blanco con reflejos amarillos.

- PF: 104°C

- RMN (400 MHz) 1,26-1,55 (m, 4 H) 2,78 (dd, $J = 13,7, 10,3$ Hz, 1 H) 2,90 (dd, $J = 13,7, 3,9$ Hz, 1 H) 3,02 (s, 3 H) 3,50 - 3,62 (m, 3 H) 3,72 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 4,18-4,41 (m, 3 H) 4,60 (m, 1 H) 4,63 (s, 2 H) 7,16 (m, 1 H) 7,25 (m, 4 H) 7,29 (s, 1 H) 7,44 (s ancho, 1 H) 7,49-7,64 (m, 3 H) 8,20 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H)

- LC-MS-DAD-ELSD: Tr (mn) = 4,42; $(M+H)^{+} = 675^{+}$; $MH^{-} = 673^{-}$; Pureza: 98%

6.4: Ácido 2-(metilsulfonil)-6-((1S)-1-[(5R)-3-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletíl)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-8-carboxílico

Una mezcla de 400 mg de 2-(metilsulfonil)-6-((1S)-1-[(5R)-2-oxo-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletíl)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo, de 10 cm³ de metanol y 2 cm³ de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N se calienta durante 3 h a una temperatura cercana al reflujo. Se deja que la mezcla vuelva a una temperatura cercana a 20°C y los disolventes se evaporan en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El residuo de la evaporación se recoge con 10 cm³ de agua y 10 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se acidifica a pH ~3-4 mediante una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrae con 10 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se lava sucesivamente con 10 cm³ de agua destilada y 5 cm³ de una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y los disolventes se evaporan a sequedad en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Se obtienen 330 mg de ácido 2-(metilsulfonil)-6-((1S)-1-[(5R)-3-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletíl)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-8-carboxílico en la forma de un sólido amarillo anaranjado.

- PF: 147°C

- RMN: 1,26 -1,53 (m, 4 H) 2,79 (dd, $J=13,9, 10,3$ Hz, 1 H) 2,90 (dd, $J=13,9, 3,9$ Hz, 1 H) 3,00 (s, 3 H) 3,52 (t, $J=5,6$ Hz, 2 H) 3,57 (dd, $J=9,0, 6,1$ Hz, 1 H) 3,71 (t, $J=9,0$ Hz, 1 H) 4,15 - 4,40 (m, 3 H) 4,58 (m, 1 H) 4,63 (s, 2 H) 7,16 (m, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,24. (m, 4 H) 7,45 (s ancho, 1 H) 7,49 - 7,64 (m, 3 H) 8,13 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 12,25 (m extendido, 1 H)

- LC-MS-DAD-ELSD: Tr (mn) = 4,14; $(M+H)^{+} = 661^{+}$; Pureza: 98%

6.5: N-8,N-8-dietil-2-(metilsulfonil)-N-6-((1S)-1-[(5R)-2-oxo-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-6,8-dicarboxamida

En un matraz de tres bocas, se introducen sucesivamente 5 cm³ de dimetilformamida, 0,170 cm³ de dietilamina y 0,05 cm³ de diisopropiletilamina. Se añade gota a gota en 10 minutos una disolución de 116 mg de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU) y de 125 mg de ácido 2-(metilsulfonil)-6-((1S)-1-[(5R)-3-{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletíl)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-8-carboxílico en 10 cm³ de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante 48 h a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 10 cm³ de acetato de etilo y 15 cm³ de una disolución acuosa 0,1 N de ácido clorhídrico al medio de reacción. La fase orgánica se separa y se lava sucesivamente con 10 cm³ de agua y 5 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El sólido residual obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 25 g; granulometría: 15-40 µm; caudal: 10 cm³/min.; eluyente: acetato de etilo 100%). Las fracciones que contienen el producto esperado se concentran a sequedad en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Se obtienen 100 mg de un sólido que se recoge y se tritura con 3

cm³ de éter de diisopropilo lo que da lugar a 93 mg de *N*-8,*N*-dietil-2-(metilsulfonyl)-*N*-6-[(1*S*)-1-[(5*R*)-2-oxo-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6,8-dicarboxamida en la forma de un sólido blanco con reflejos de color crema.

- PF: 109°C

5 • RMN: 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 6 H) 1,28-1,54 (m, 4 H) 2,79 (dd, *J* = 13,7, 10,3 Hz, 1 H) 2,92 (dd, *J* = 13,7, 3,9 Hz, 1 H) 2,97 (s, 3 H) 3,36 - 3,62 (m, 7 H) 3,75 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 4,17-4,32 (m, 3 H) 4,46 (m, 2 H) 4,60 (m, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H) 7,19-7,30 (m, 4 H) 7,48 (s ancho, 1 H) 7,50-7,66 (m, 3 H) 8,09 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H)

- LC-MS-DAD-ELSD: Tr (mn) = 5,08; (M+H)⁽⁺⁾ = 716⁽⁺⁾; MH⁽⁻⁾ = 714⁽⁻⁾; Pureza: 98%

10 **6.6: 6-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropilamino]-propil]-*N*-8,*N*-dietil-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6,8-dicarboxamida**

A una disolución de 60 mg de *N*-8,*N*-dietil-2-(metilsulfonyl)-*N*-6-[(1*S*)-1-[(5*R*)-2-oxo-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-1,3-oxazolidin-5-il]-2-feniletil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6,8-dicarboxamida en 2 cm³ de isopropanol y 0,2 cm³ de metanol, se añade 1 cm³ de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 30%. La mezcla de reacción se calienta durante 2 h a una temperatura cercana a la de reflujo. Se deja que la mezcla vuelva a una temperatura cercana a 20°C y los disolventes se evaporan en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El residuo de la evaporación se recoge con 5 cm³ de agua y 5 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se acidifica a pH ~4-5 mediante una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrae con 10 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se lava sucesivamente 2 veces con 5 cm³ de agua destilada y se seca sobre sulfato de magnesio. La fase orgánica se concentra a sequedad en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El sólido residual obtenido (38 mg) se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 15 g; granulometría: 15-40 µm; caudal: 10 cm³/min.; eluyente: acetato de etilo 100%). Las fracciones que contienen el producto esperado se concentran a sequedad en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Se obtienen 6 mg de 6-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropilamino]-propil]-*N*-8,*N*-dietil-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6,8-dicarboxamida en la forma de un sólido blanco.

• RMN: de 0,89 a 1,06 (m, 4H); 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H); de 2,42 a 2,77 (m parcialmente enmascarado, 3H); 2,98 (s, 3H); 3,02 (dd, *J* = 4,0 y 13,0 Hz, 1H); de 3,23 a 3,59 (m parcialmente enmascarado, 7H); 3,98 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,45 (m, 2H); 4,87 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 6,80 (s, 1H); de 7,07 a 7,23 (m, 5H); de 7,42 a 7,58 (m, 3H); 7,64 (s ancho, 1H); 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

Ejemplo 7:

7.1: Base

6-[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil)amino]propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida

35 **7.1.1: 1-(2-bromoetil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo**

Se agitan 5 g de pirrol-2-carboxilato de etilo, 15,5 cm³ de 1,2-dibromoetano, 21,5 cm³ de sosa y 11,58 g de bromuro de tetrabutilamonio bajo atmósfera inerte durante 20 h a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 100 cm³ de diclorometano y 50 cm³ de agua al medio de reacción. La fase acuosa se extrae 3 veces con 20 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con 50 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Los 29,5 g de aceite transparente obtenidos se purifican por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 400 g; granulometría: 15-40 µm; eluyente: diclorometano 100%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 6,78 g de 1-(2-bromoetil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo.

- LC-MS-DAD-ELSD: 246⁽⁺⁾79Br = (M+H)⁽⁺⁾

45 • RMN: 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H) 3,74 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H) 4,21 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H) 4,65 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H) 6,13 (dd, *J* = 3,9, 2,6 Hz, 1 H) 6,88 (dd, *J* = 3,9, 1,8 Hz, 1 H) 7,20 (dd, *J* = 2,6, 1,8 Hz, 1 H)

7.1.2: 1-[2-[(1-propilbutil)amino]etil]-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se agitan 6,76 g de 1-(2-bromoetil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 11,08 g de 4-heptilamina, 0,46 g de yoduro de potasio y 135 cm³ de acetonitrilo a 70°C bajo atmósfera inerte durante 20 h. La mezcla de reacción se lleva a 30°C para concentrarla en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Se añaden 200 cm³ de diclorometano y 100 cm³ de agua al residuo de concentración. Las fases se agitan 5 min y se separan. La fase acuosa se extrae 3 veces con 50 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se

concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Los 10,8 g de aceite de color marrón obtenidos se purifican por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 450 g; granulometría: 20-40 µm esférica; eluyente: gradiente ciclohexano 70%-acetato de etilo 30% a ciclohexano 50%-acetato de etilo 50%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 4,31 g de 1-[2-[(1-propilbutil)amino]etil]-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo.

- SM-EI: 280(+) = M(+)
- RMN: 0,82 (m, 6 H) 0,93-1,32 (m, 11 H) 2,36 (m, 1 H) 2,77 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H) 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H) 4,29 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H) 6,07 (dd, $J = 4,0, 2,5$ Hz, 1 H) 6,83 (dd, $J = 4,0, 1,8$ Hz, 1 H) 7,12 (dd, $J = 2,5, 1,8$ Hz, 1 H)

7.1.3: 2-(1-propilbutil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona

Se disuelven 4,3 g de 1-[2-[(1-propilbutil)amino]etil]-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo bajo atmósfera inerte, en 130 cm³ de tolueno a una temperatura cercana a 20°C. Se vierten 23 cm³ de disolución toluénica, 2 M de trimetilaluminio, sobre la mezcla de reacción en 5 min. La mezcla de reacción se calienta a con agitación durante 20 h a 110°C y después durante 72 h a 20°C. Se vierte sobre una mezcla hielo-agua-acetato de etilo. La suspensión obtenida se filtra a través de Celita 545. La fase acuosa se extrae 3 veces con 75 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 50 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Los 4,7 g de aceite marrón obtenidos se purifican por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 200 g; granulometría: 15-40 µm; eluyente: gradiente diclorometano 100% a diclorometano 80%-acetato de etilo 20%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 1,56 g de 2-(1-propilbutil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona.

- SM-EI: 234(+) = M(+)
- RMN: 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 6 H) 1,12-1,29 (m, 4 H) 1,39 (m, 2 H) 1,47 (m, 2 H) 3,43 (m, 2 H) 4,10 (m, 2 H) 4,58 (m, 1 H) 6,12 (dd, $J = 3,8, 2,5$ Hz, 1 H) 6,59 (dd, $J = 3,8, 1,5$ Hz, 1 H) 6,94 (dd, $J = 2,5, 1,5$ Hz, 1 H)

7.1.4: 6-bromo-2-(1-propilbutil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona

Se disuelven 1,53 g de 2-(1-propilbutil)-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona y 1,16 g de *N*-bromosuccinimida en 153 cm³ de tetracloruro de carbono a una temperatura cercana a 20°C. La agitación se mantiene 2 h 30. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El residuo sólido obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 200 g; granulometría: 15-40 µm; eluyente: gradiente diclorometano 100% a diclorometano 90%-acetato de etilo 10%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 1,54 g de 6-bromo-2-(1-propilbutil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona.

- RMN: 0,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H); de 1,10 a 1,29 (m, 4H); de 1,32 a 1,54 (m, 4H); 3,48 (m, 2H); 4,02 (m, 2H); 4,56 (m, 1H); 6,30 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); 6,68 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H).
- SM-EI: M⁽⁺⁾ = 312⁽⁺⁾.

7.1.5: Ácido 1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxílico

En un matraz de tres bocas agitado y purgado con monóxido de carbono, se introducen sucesivamente a una temperatura cercana a 20°C 800 mg de 6-bromo-2-(1-propilbutil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona, 27 cm³ de dimetilformamida, 1,3 cm³ de agua, 0,953 g de acetato de potasio, 85 mg de yoduro de potasio, 230 mg de acetato de paladio y 535 mg de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se somete a un burbujeo de monóxido de carbono y se calienta a 100°C durante 6 h. La mezcla de reacción se mantiene a 100°C durante 20 h y después se enfría a 25°C para filtrarla sobre una membrana millipore de 45 µm. El filtrado se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El residuo oleoso obtenido se recoge en 15 cm³ de una mezcla agua-hielo y 20 cm³ de acetato de etilo. El pH se alcaliniza con sosa 5 M (pH>10). Después de decantar el filtrado, la fase acuosa se lava 3 veces con 20 cm³ de acetato de etilo. Se acidifica con agitación con una disolución de ácido clorhídrico 5 M (pH=1) y se extrae 3 veces con 20 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 10 cm³ de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Los 1,2 g de aceite naranja obtenidos se purifican por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 90 g; granulometría: 15-40 µm; eluyente: gradiente de diclorometano 100% a diclorometano 95%-metanol 5%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,69 g de ácido 1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxílico.

- SM-EI: 278(+) = M⁽⁺⁾ 261(+) = M⁽⁺⁾-OH
- RMN: 86 (t, $J=7,2$ Hz, 6 H) 1,12 - 1,57 (m, 8 H) 3,49 (m, 2 H) 4,49 (m, 2 H) 4,57 (m, 1 H) 6,66 (d, $J=4,0$ Hz, 1 H) 6,81 (d, $J=4,0$ Hz, 1 H) 12,78 (m extendido, 1 H)

- 7.1.6: [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamato de *terc*-butilo

A una disolución de 0,794 g de hidrocloreto de 1-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropilamina en 20 cm³ de agua se añaden 4 cm³ de sosa 1 M a una temperatura cercana a 20°C. Esta disolución se agita 15 min. Se añaden 40 cm³ de diclorometano y la mezcla se agita durante 5 min. La fase acuosa se extrae con 30 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Se obtienen 700 mg de 1-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropilamina que se solubilizan en 12 cm³ de diclorometano. Se añade a la disolución 1 g de [(1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxiran-2-ilet]carbamato de *terc*-butilo y 0,329 g de triflato de escandio. La ligera suspensión naranja se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 200 g; granulometría: 15-40 µm; caudal: 50 cm³/min; eluyente: ciclohexano 70%-acetato de etilo 30%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,87 g de [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco.

- LC-MS-DAD-ELSD: 501⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾; 445⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾-tBu + H
- RMN: 0,90 - 1,04 (m, 4 H) 1,22 (s, 9 H) 2,40 (m, 1 H) 2,46 - 2,62 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 2,99 (dd, J=14,1, 3,2 Hz, 1 H) 3,36 (m, 1 H) 3,52 (m, 1 H) 4,80 (d, J=5,9 Hz, 1 H) 6,66 (d, J=9,3 Hz, 1 H) 6,86 (m, 2 H) 6,99 (tt, J=9,2, 2,4 Hz, 1 H) 7,48 - 7,61 (m, 3 H) 7,65 (s ancho, 1 H)

7.1.7: Hidrocloreto de (1:1) de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}butan-2-ol

A una temperatura de 20°C, se disuelven 870 mg de [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamato de *terc*-butilo en 20 cm³ de diclorometano. Se añaden 17,38 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 1 M en éter etílico a la mezcla de reacción que se mantiene con agitación 20 h a temperatura ambiente y se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Se obtienen 0,82 g de hidrocloreto (1:1) de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)butan-2-ol en forma de sólido blanco.

- LC-MS-DAD-ELSD: 401⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾
- RMN: Para este lote, todas las señales son anchas con: 1,13 - 1,37 (m, 2 H) 1,53 - 1,71 (m, 2 H) 2,71 (m, 1 H) 2,84 (dd, J=14,3, 8,2 Hz, 1 H) 2,93 (dd, J=14,3, 5,9 Hz, 1 H) 3,09 (m, 1 H) 3,57 (m, 1 H) 4,18 (m, 1 H) 6,19 (m, 1 H) 7,01 - 7,10 (m, 3 H) 7,65 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,19 (s, 3 H) 9,77 (m, 1 H) 10,23 (m, 1 H)

7.1.8: N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6-carboxamida.

En una suspensión de 80 mg del ácido 1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6-carboxílico, 136 mg de hidrocloreto (1:1) de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)butan-2-ol, 6 mg de hidroxibenzotriazol, 69 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 10 cm³ de diclorometano se vierten 0,246 cm³ de *N,N*-diisopropiletilamina a una temperatura cercana a 20°C. La disolución se mantiene con agitación 20 h a esta temperatura. Se añaden 30 cm³ de diclorometano y 15 cm³ de agua al medio de reacción. La fase orgánica se lava con 10 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Los 310 mg de aceite marrón obtenidos se purifican por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 35 g; granulometría: 20-40 µm esférica; eluyente: acetato de etilo 100%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 116 mg de N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6-carboxamida.

- LC-MS-DAD-ELSD: 661⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾
- RMN: 0,86 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 0,87 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 0,92 - 1,54 (m, 12 H) 2,44 - 2,72 (m parcialmente enmascarado, 3 H) 2,76 (dd, J=13,9, 10,6 Hz, 1 H) 3,06 (dd, J=13,9, 3,4 Hz, 1 H) 3,30 - 3,42 (m enmascarado, 2 H) 3,55 (m, 1 H) 4,08 (m, 1 H) 4,26 (m, 1 H) 4,35 (m, 1 H) 4,56 (m, 1 H) 4,98 (d, J=6,0 Hz, 1 H) 6,62 (d, J=4,1 Hz, 1 H) 6,77 (d, J=4,1 Hz, 1 H) 6,94 (m, 2 H) 6,99 (tt, J=9,2, 2,0 Hz, 1 H) 7,43 - 7,51 (m, 2 H) 7,55 (d ancho, J=7,6 Hz, 1 H) 7,66 (s ancho, 1 H) 8,06 (d, J=9,0 Hz, 1 H)

7.2: Sal

Hidrocloruro (1:1) de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida

A una temperatura cercana a 20°C, se disuelven 112 mg de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida en 1,5 cm³ de éter etílico. Se añaden 0,43 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 2 M en éter etílico agitando bajo argón, a una temperatura de 5°C. La mezcla de reacción precipita. La agitación se mantiene 20 min y se detiene para retirar el sobrenadante. Se añaden de nuevo 3 cm³ de éter etílico y se retira. Esta operación se efectúa 2 veces. La última suspensión se concentra bajo presión reducida (5 kPa). Se obtienen 117 mg de

- PF: 183°C.

- RMN: 0,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); 0,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); de 1,12 a 1,65 (m, 12H); 2,72 (m, 1H); 2,79 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,08 (dd, *J* = 3,0 y 14,0 Hz, 1H); 3,40 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,84 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,56 (m, 1H); 5,83 (m muy extendido, 1H); 6,62 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); 6,74 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); de 6,90 a 7,02 (m, 3H); 7,59 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 8,16 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 9,35 (m extendido, 1H); 9,62 (m extendido, 1H).

- LC-MS-DAD-ELSD: 659⁽⁻⁾ = (M-H)⁽⁻⁾; 661⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾

Ejemplo 8:

8.1: Base

***N*-[(1*S*,2*R*)-1-Bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida.**

En una suspensión de 50 mg de ácido 1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxílico, 85 mg de hidrocloruro de (2*R*,3*S*)-3-amino-4-fenil-1-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)butan-2-ol, 3,6 mg de hidroxibenzotriazol, 43 mg de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 8 cm³ de diclorometano se vierten 0,185 cm³ de *N,N*-diisopropiletilamina a una temperatura cercana a 20°C. La disolución obtenida se mantiene con agitación 20 h. Se añaden 20 cm³ de diclorometano y 10 cm³ de agua al medio de reacción. La fase orgánica se lava con 10 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Los 170 mg de aceite marrón obtenidos se purifican por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 15 g; granulometría: 20-40 µm esférica; eluyente: gradiente de diclorometano 100% a diclorometano 95%-metanol 5%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida se obtienen 90 mg de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida.

- LC-MS-DAD-ELSD: 623⁽⁻⁾ = (M-H)⁽⁻⁾; 669⁽⁻⁾ = (M + ácido fórmico - H)⁽⁻⁾; 625⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾
- RMN: 0,84 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H) 0,86 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H) 0,90 - 1,54 (m, 12 H) 2,45 - 2,60 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 2,71 (dd, *J*=13,9, 10,5 Hz, 1 H) 3,04 (dd, *J*=13,9, 3,6 Hz, 1 H) 3,17 - 3,47 (m parcialmente enmascarado, 3 H) 3,54 (m, 1 H) 4,03 (m, 1 H) 4,23 (m, 1 H) 4,33 (m, 1 H) 4,54 (m, 1 H) 4,86 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H) 6,59 (d, *J*=4,1 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J*=4,1 Hz, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 7,21 (m, 4 H) 7,42 - 7,59 (m, 3 H) 7,64 (s ancho, 1 H) 8,01 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H).

8.2: Sal

Hidrocloruro (1:1) de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida

A una temperatura cercana a 20°C, se disuelven 85 mg de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida en 1 cm³ de éter etílico. Se añaden 0,4 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 2 M en éter etílico agitando bajo argón, a una temperatura de 5°C. La mezcla de reacción precipita. La agitación se mantiene 15 min y se detiene para retirar el sobrenadante. Se añaden de nuevo 3 cm³ de éter etílico y se retira. Esta operación se efectúa 3 veces. La última suspensión se concentra bajo presión reducida (5 kPa). Se obtienen 87 mg de hidrocloruro (1:1) de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida en forma de sólido blanco.

- PF: 176°C.

- RMN: 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 3H); de 1,11 a 1,62 (m, 12H); 2,74 (m, 2H); 2,95 (m, 1H); 3,09 (dd, J = 3,0 y 14,0 Hz, 1H); 3,38 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,83 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,34 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 5,82 (m muy extendido, 1 H); 6,61 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 7,11 (m, 1H); 7,20 (m, 4H); 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,96 (s, 1H); 8,14 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 9,33 (m extendido, 1H); 9,61 (m extendido, 1H).
- LC-MS-DAD-ELSD: 623⁽⁻⁾ = (M-H)⁽⁻⁾; 625⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾

Ejemplo 9:

9.1: Base

***N*-[[(1*S*,2*R*)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida.**

9.1.1: [(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]carbamato de *terc*-butilo

En una suspensión bajo argón de 10 g de [S-(*R,R*)]-(-)-(1-oxiranil-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo en 100 cm³ de 2-propanol se vierte en 20 min una disolución de 6,5 cm³ de 3-(trifluorometil)bencilamina en 20 cm³ de 2-propanol a una temperatura cercana a 20°C. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 65°C durante 20 h. Se enfría para concentrarla en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Los 20 g de aceite incoloro obtenidos se purifican por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 400 g; granulometría: 15-40 µm; caudal: 20 cm³/min; eluyente: gradiente de diclorometano 100% a diclorometano 95%-metanol 5% en 140 min). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 11 g de [(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco.

- LC-MS-DAD-ELSD: 439⁽⁺⁾=(M+H)⁽⁺⁾; 483⁽⁻⁾ M + Ácido fórmico – H)⁽⁻⁾
- RMN: Para este lote todas las señales son anchas con: 1,22 (s, 9 H) 2,25 (m, 1 H) 2,38 - 2,65 (m parcialmente enmascarado, 3 H) 2,99 (m, 1 H) 3,51-3,65 (m, 2 H) 3,80 (m, 2 H) 4,83 (d, J = 6,3 Hz, 1 H) 6,61 (d, J = 9,1 Hz, 1 H) 6,99-7,30 (m, 5 H) 7,48-7,80 (m, 4 H).

9.1.2: Hidrocloruro (1:1) de (2*R*,3*S*)-3-amino-4-fenil-1-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]butan-2-ol

Se disuelven 11,2 g de [(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]carbamato de *terc*-butilo en 111 cm³ de diclorometano a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 63 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a una temperatura de 0°C. La mezcla de reacción precipita. Se mantiene con agitación 2 h a 20°C. El precipitado se filtra, se lava 4 veces con 30 cm³ de diclorometano y 3 veces 30 cm³ de éter de diisopropilo. El sólido blanco obtenido se seca en un desecador durante 2 días. Se obtienen 10,5 g de hidrocloruro de (2*R*,3*S*)-3-amino-4-fenil-1-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]butan-2-ol.

- LC-MS-DAD-ELSD: 339⁽⁺⁾=(M+H)⁽⁺⁾
- RMN: 2,79 - 2,96 (m, 3 H) 3,13 (m, 1 H) 3,46-3,59 (m parcialmente enmascarado, 1 H) 4,16-4,30 (m, 3 H) 6,30 (m ancho, 1 H) 7,21-7,36 (m, 5 H) 7,67 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,21 (s ancho, 3 H) 9,41 (m ancho, 1 H) 9,72 (m ancho, 1 H).

9.1.3: (2*R*,3*S*)-3-amino-4-fenil-1-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]butan-2-ol

A una disolución de 0,6 g de hidrocloruro (1:1) de (2*R*,3*S*)-3-amino-4-fenil-1-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]butan-2-ol en 30 cm³ de diclorometano se añaden 10 cm³ de agua y 2,9 cm³ de sosa 1 M a una temperatura cercana a 20°C. La mezcla de reacción se mantiene 1 hora con agitación. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El filtrado se evapora bajo presión reducida (5 kPa). Se obtienen 360 mg de (2*R*,3*S*)-3-amino-4-fenil-1-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]butan-2-ol en forma de un aceite incoloro que cristaliza.

- RMN: 1,67 (m ancho, 3 H) 2,35 (dd, J = 12,5, 8,1 Hz, 1 H) 2,56 (dd, J = 11,9, 7,4 Hz, 1 H) 2,68 (dd, J = 12,0, 3,7 Hz, 1 H) 2,76-2,89 (m, 2 H) 3,38 (m parcialmente enmascarado, 1 H) 3,80 (s, 2 H) 4,65 (s ancho, 1 H) 7,11-7,22 (m, 3 H) 7,24-7,30 (m, 2 H) 7,52-7,61 (m, 2 H) 7,64 (d ancho, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,70 (s ancho, 1 H)
- LC-MS-DAD-ELSD: Tr (mn) = 2,23; MH⁽⁺⁾ = 339⁽⁺⁾; Pureza: 95%

9.1.4: *N*-[[(1*S*,2*R*)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida.

En una suspensión de 230 mg del ácido 1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxílico, 340 mg de hidrocloruro de (2*R*,3*S*)-3-amino-4-fenil-1-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]butan-2-ol, 17 mg de hidroxibenzotriazol, 198 mg de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 23 cm³ de

diclorometano se vierten 0,566 cm³ de *N,N*-diisopropiletilamina. La disolución se mantiene con agitación 24 h a 20°C. Se añaden 15 cm³ de agua al medio de reacción. La fase acuosa se extrae con 15 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 10 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Los 840 mg de producto obtenidos se purifican por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 35 g; granulometría: 20-40 µm esférica; eluyente: gradiente de diclorometano 100% a diclorometano 95%-metanol 5%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida se obtienen 237 mg de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida en forma de un merengue.

- 10 • LC-MS-DAD-ELSD: 599⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾
- RMN: 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H) 0,85 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H) 1,10-1,28 (m, 4 H) 1,36 (m, 2 H) 1,46 (m, 2 H) 2,55 (m parcialmente enmascarado, 1 H) 2,65 (m, 1 H) 2,74 (dd, *J* = 13,8, 10,7 Hz, 1 H) 3,05 (dd, *J* = 13,7, 3,8 Hz, 1 H) 3,37 (t, *J* = 5,9 Hz, 2 H) 3,62 (m ancho, 1 H) 3,80 (s, 2 H) 4,06 (m, 1 H) 4,21-4,39 (m, 2 H) 4,54 (m, 1 H) 4,97 (d ancho, *J* = 5,0 Hz, 1 H) 6,58 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H) 6,72 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 7,21 (m, 4 H) 7,50 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 8,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H).

9.2: Sal

Hidrocloruro (1:1) de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida

- 20 A una temperatura cercana a 20°C, se disuelven 230 mg de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida en 3 cm³ de éter etílico. Se añaden 0,7 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano agitando bajo argón, a una temperatura de 5°C. La mezcla de reacción precipita. La agitación se mantiene 10 min y se detiene para retirar el sobrenadante. Se añaden de nuevo 5 cm³ de éter etílico. Esta operación se efectúa 3 veces. La última suspensión
- 25 se concentra bajo presión reducida (5 kPa). Se obtienen 218 mg de hidrocloruro (1:1) de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida en forma de sólido beige.
- PF: 168°C.
- 30 • RMN: 0,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); 0,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); de 1,10 a 1,58 (m, 8H); 2,80 (dd, *J* = 11,0 y 14,0 Hz, 1H); 2,86 (m, 1H); 3,09 (m, 1H); 3,15 (dd, *J* = 3,5 y 14,0 Hz, 1H); 3,40 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,88 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); de 4,22 a 4,42 (m, 4H); 4,55 (m, 1H); 5,90 (m extendido, 1H); 6,62 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); 6,82 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); 7,13 (m, 1H); 7,23 (m, 4H); 7,65 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,76 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,86 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 8,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 8,99 (m extendido, 1H); 9,38 (m extendido, 1H).
- 35 • LC-MS-DAD-ELSD: 597⁽⁻⁾ = (M-H)⁽⁻⁾, 599⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾

Ejemplo 10:

10.1: Base

N-[(1*S*,2*R*)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]-2-(1-etilpropil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida.

40 10.1.1: 1-{2-[(1-etilpropil)amino]etil}-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

- Se agitan 3,15 g de 1-(2-bromoetil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 6 cm³ de 3-pentilamina, 212 mg de yoduro de potasio y 63 cm³ de acetonitrilo a una temperatura cercana a 20°C bajo atmósfera inerte durante 72 h. La mezcla se calienta 7 h a 70°C y se agita 48 h a una temperatura cercana a 20°C. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Se añaden 80 cm³ de diclorometano y 50 cm³ de agua al residuo
- 45 de concentración. Las fases se agitan 10 min y se separan. La fase acuosa se extrae 2 veces con 50 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 40 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Los 2,85 g del producto obtenidos se purifican por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 200 g; granulometría: 15-40 µm; eluyente: ciclohexano 50%-acetato de etilo 50%). Después de concentrar las fracciones
- 50 bajo presión reducida, se obtienen 1,66 g de 1-[2-[(1-etilpropil)amino]etil]-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo.

- RMN: 0,76 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H); 1,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); 1,27 (m parcialmente enmascarado, 4H); 1,64 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,77 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 4,19 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H); 4,30 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 6,08 (dd, *J* = 2,5 y 4,0 Hz, 1H); 6,83 (dd, *J* = 2,0 y 4,0 Hz, 1H); 7,13 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H).

- SM-EI: $M^{(+)} = 252^{(+)}$; IC: $(M+H)^{(+)} = 253^{(+)}$

10.1.2: 2-(1-Etilpropil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona

A una temperatura cercana a 20°C, se disuelven 1,6 g de 1-{2-[(1-etilpropil)amino]etil}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo, bajo atmósfera inerte, en 60 cm³ de tolueno. Se vierten 6,35 cm³ de disolución toluénica, 2M de trimetilaluminio, sobre la mezcla de reacción en 5 min. La mezcla de reacción se calienta a con agitación durante 18 h a 100°C y después se enfría a 20°C. Se vierte sobre una mezcla hielo-agua-acetato de etilo. La fase acuosa se extrae 3 veces con 40 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 40 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El producto bruto obtenido (1,55 g) se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 70 g; granulometría: 15-40 µm; eluyente: ciclohexano 50%-acetato de etilo 50%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,43 g de 2-(1-etilpropil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona.

- SM-EI: $206^{(+)} = M^{(+)}$
- RMN: 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 6 H) 1,39 - 1,56 (m, 4 H) 3,43 (m, 2 H) 4,12 (m, 2 H) 4,36 (m, 1 H) 6,13 (dd, $J = 3,8, 2,5$ Hz, 1 H) 6,60 (dd, $J = 3,8, 1,5$ Hz, 1 H) 6,95 (dd, $J = 2,5, 1,5$ Hz, 1 H).

10.1.3: 6-bromo-2-(1-etilpropil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona

A una temperatura cercana a 20°C, se disuelven 0,42 g de 2-(1-etilpropil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona en 42 cm³ de tetracloruro de carbono. Se añaden 363 mg de *N*-bromosuccinimida a la disolución. La agitación se mantiene 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El residuo sólido obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 90 g; granulometría: 15-40 µm; eluyente: diclorometano 90%-acetato de etilo 10%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,5 g de 6-bromo-2-(1-etilpropil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona.

- SM-EI: $284^{(+)} {}^{79}\text{Br} = M^{(+)}$
- RMN: 0,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 6 H) 1,38 - 1,57 (m, 4 H) 3,49 (m, 2 H) 4,04 (m, 2 H) 4,33 (m, 1 H) 6,31 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H) 6,69 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H)

10.1.4: Ácido 2-(1-etilpropil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6-carboxílico

En un matraz de tres bocas agitado y purgado con monóxido de carbono, se introducen sucesivamente a una temperatura cercana a 20°C 490 mg de 6-bromo-2-(1-etilpropil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona, 15 cm³ de dimetilformamida, 0,75 cm³ de agua, 0,641 g de acetato de potasio, 285 mg de yoduro de potasio, 39 mg de acetato de paladio y 91 mg de trifenilfosfina. Se somete la mezcla de reacción a un burbujeo de monóxido de carbono y se calienta a 100°C durante 6 h 30. La mezcla de reacción se enfría a 20°C y se agita durante 20 h. La dimetilformamida se evapora en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El residuo oleoso obtenido se recoge en 80 g de hielo y 80 cm³ de acetato de etilo. El pH se alcaliniza con 15 cm³ de sosa 1 M. Después de decantar, la fase acuosa se lava 2 veces con 40 cm³ de acetato de etilo. Se acidifica con agitación con una disolución de ácido clorhídrico 5 M (pH=1) y se extrae 3 veces con 40 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 30 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Se obtienen 0,31 g de ácido 2-(1-etilpropil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6-carboxílico.

- SM-EI: $250^{(+)} = M^{(+)}$
- RMN: 0,80 (t, $J = 7,4$ Hz, 6 H) 1,35 - 1,60 (m, 4 H) 3,49 (m, 2 H) 4,35 (m, 1 H) 4,51 (m, 2 H) 6,67 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H) 6,82 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H) 12,55 (m extendido, 1 H)

10.1.5: *N*-[(1*S*,2*R*)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]-2-(1-etilpropil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6-carboxamida.

En una suspensión de 150 mg de ácido 2-(1-etilpropil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-6-carboxílico, 247 mg de hidrocloreto de (2*R*,3*S*)-3-amino-4-fenil-1-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]butan-2-ol, 12,2 mg de hidroxibenzotriazol, 144 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida en 15 cm³ de diclorometano se vierten 0,410 cm³ de *N,N*-diisopropiletilamina a una temperatura cercana a 20°C. La disolución se mantiene con agitación 72 h. Se añaden 30 cm³ de diclorometano y 15 cm³ de agua al medio de reacción. La fase acuosa se extrae con 15 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 10 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Los 520 mg de producto obtenidos se purifican por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 70 g; granulometría: 20-40 µm esférica; eluyente: diclorometano 95%-metanol 5% y a continuación diclorometano 90%-metanol 10%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 163 mg

de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]-2-(1-etilpropil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida.

- LC-MS-DAD-ELSD: 571⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾
- RMN: 0,77 (t ancho, *J*=7,3 Hz, 6 H) 1,37 - 1,56 (m, 4 H) 2,52 - 2,80 (m, 3 H) 3,05 (dd, *J*=13,9, 3,6 Hz, 1 H) 3,37 (t, *J*=6,0 Hz, 2 H) 3,62 (m ancho, 1 H) 3,80 (s, 2 H) 4,07 (m, 1 H) 4,22 - 4,44 (m, 3 H) 4,96 (d ancho, *J*=4,8 Hz, 1 H) 6,58 (d, *J*=4,1 Hz, 1 H) 6,72 (d, *J*=4,1 Hz, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 7,21 (m, 4 H) 7,45 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 (d ancho, *J*=7,6 Hz, 1 H) 7,69 (s ancho, 1 H) 8,09 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H)

10.2: Sal

Hidrocloreto (1:1) de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]-2-(1-etilpropil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida

A una temperatura cercana a 20°C, se disuelven 155 mg de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]-2-(1-etilpropil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida en 1,5 cm³ de éter etílico. Se añaden 0,5 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano agitando bajo argón, a una temperatura de 5°C. La mezcla de reacción precipita. Se añaden 5 cm³ de éter etílico. La agitación se mantiene 10 min y se detiene para retirar el sobrenadante. Se añaden de nuevo 2 cm³ de éter etílico y se retira. Esta operación se efectúa 3 veces. La última suspensión se concentra bajo presión reducida (5 kPa). Se obtienen 162 mg de hidrocloreto (1:1) de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]-2-(1-etilpropil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida en forma de sólido blanco.

- PF: 178°C.
- RMN: 0,77 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); 0,78 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); 1,47 (m, 4H); 2,79 (dd, *J* = 11,0 y 14,0 Hz, 1H); 2,86 (m, 1H); 3,10 (m, 1 H); 3,15 (dd, *J* = 3,0 y 14,0 Hz, 1H); 3,41 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,88 (m, 1H); 4,01 (m, 1 H); de 4,22 a 4,44 (m, 5H); 5,90 (muy extendido, 1H); 6,63 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); 6,82 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); 7,14 (m, 1H); 7,23 (m, 4H); 7,65 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,76 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 8,21 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 8,97 (m extendido, 1 H); 9,33 (m extendido, 1 H).
- LC-MS-DAD-ELSD: 569⁽⁻⁾=(M-H)⁽⁻⁾; 615⁽⁻⁾ = (M + Ácido fórmico-H)⁽⁻⁾ 571⁽⁺⁾=(M+H)⁽⁺⁾

Ejemplo 11:

11.1: Base *N*-[(1*S*,2*R*)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrol[1,2-*a*][1,4]diazepino-7-carboxamida

11.1.1: 1-(3-bromopropil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se agitan 5,15 g de pirrol-2-carboxilato de etilo, 18 cm³ de 1,3-dibromopropano, 22 cm³ de sosa concentrada y 11,93 g de bromuro de tetrabutilamonio bajo atmósfera inerte durante 48 h a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 80 cm³ de diclorometano y 80 cm³ de agua al medio de reacción. La fase acuosa se extrae 3 veces con 40 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 50 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Los 50 g de aceite obtenidos se purifican por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 400 g; granulometría: 15-40 µm; eluyente: diclorometano 100%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 9,8 g de 1-(3-bromopropil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo.

- SM-EI: 259⁽⁺⁾79Br = M⁽⁺⁾
- 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H) 2,22 (m, 2 H) 3,40 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H) 4,21(q, *J*=7,1 Hz, 2 H) 4,38 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H) 6,12 (dd, *J*=3,9, 2,5 Hz, 1 H) 6,87 (dd, *J*=3,9, 2,0 Hz, 1 H) 7,14(dd, *J*=2,5, 2,0 Hz, 1 H).

11.1.2: 1-{3-[(1-propilbutil)amino]propil}-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se agitan 7 g de 1-(3-bromopropil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 9,3 g de 4-aminoheptano, 4,46 g de yoduro de potasio y 140 cm³ de acetonitrilo bajo atmósfera inerte durante 20 h a 70°C y se enfría a una temperatura cercana a 20°C. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Se añaden 100 cm³ de diclorometano y 100 cm³ de agua al residuo de concentración. La fase acuosa se extrae 3 veces con 50 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 40 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El producto obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 400 g; granulometría: 15-40 µm; eluyente: gradiente heptano 75%-acetato de etilo 25% a 100% acetato de etilo). Después de concentrar las

fracciones bajo presión reducida, se obtienen 5,87 g de 1-{3-[(1-propilbutil)amino]propil}-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo.

- SM-EI: $294^{(+)} = M^{(+)} 251^{(+)} = M^{(+)} - C^3H^7$
- 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,85 (t, $J=6,9$ Hz, 6 H) 1,13 - 1,35 (m, 11 H) 1,76 (m, 2 H) 2,28 -2,44 (m, 3 H) 4,19 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H) 4,32 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H) 6,08 (dd, $J=2,5, 1,8$ Hz, 1 H) 6,83 (dd, $J=3,9,1,8$ Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J=2,5, 1,9$ Hz, 1 H)

11.1.3: 2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-1-ona

A una temperatura cercana a 20°C, se disuelven 5,85 g de 1-{3-[(1-propilbutil)amino]propil}-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo bajo atmósfera inerte, en 150 cm³ de tolueno. Se vierten 29,8 cm³ de disolución toluénica, 2M de trimetilaluminio sobre la mezcla de reacción en 5 min. La mezcla de reacción se calienta con agitación durante 20 h a 100°C y se enfría a una temperatura cercana a 20°C. Se vierte sobre 200 g de hielo y 100 cm³ de acetato de etilo. La suspensión obtenida se filtra a través de Celita 545. La fase acuosa se extrae 3 veces con 40 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 40 cm³ de agua, 40 cm³ de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). Los 4,71 g de producto bruto obtenidos se purifican por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 200 g; granulometría: 15-40 μ m; eluyente: gradiente de diclorometano 100% a diclorometano 80%-acetato de etilo 20%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 2,97 g de 2-(1-propil-butil)-2,3,4,5-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-1-ona.

- SM-EI: $248^{(+)} = M^{(+)} 249^{(+)} = (M+H)^{+}$
- 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 (t, $J=7,3$ Hz, 6 H) 1,13 - 1,34 (m, 4 H) 1,35 - 1,58 (m, 4 H) 1,98 (m, 2 H) 3,13 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H) 4,11 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H) 4,46 (m, 1 H) 6,02 (m, 1 H) 6,48 (m, 1 H) 6,88 (s ancho, 1 H).

11.1.4: 7-bromo-2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-1-ona

A una temperatura cercana a 20°C, se disuelven 1,5 g de 2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-1-ona en 120 cm³ de tetracloruro de carbono. Se añaden 1,075 g de *N*-bromosuccinimida a la disolución. La agitación se mantiene 3 h. La mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El residuo sólido obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 200 g; granulometría: 15-40 μ m; eluyente: diclorometano 90%-acetato de etilo 10%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 1,92 g de 7-bromo-2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-1-ona.

- SM-EI: $326^{(+)} 79Br = M^{(+)}$
- 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 (t, $J=7,2$ Hz, 6 H) 1,12 - 1,33 (m, 4 H) 1,35 - 1,56 (m, 4 H) 1,97 (m, 2 H) 3,12 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H) 4,11 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H) 4,45 (m, 1 H) 6,23 (d, $J=3,9$ Hz, 1 H) 6,56 (d, $J=3,9$ Hz, 1 H).

11.1.5: Ácido 1-oxo-2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepino-7-carboxílico

En un matraz de tres bocas agitado y purgado con monóxido de carbono, se introducen sucesivamente a una temperatura cercana a 20°C 1 g de 7-bromo-2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-1-ona, 25 cm³ de dimetilformamida, 2,5 cm³ de agua, 1,14 g de acetato de potasio, 102 mg de yoduro de potasio, 275 mg de acetato de paladio y 640 mg de trifenilfosfina. Se somete la mezcla de reacción a un burbujeo de monóxido de carbono y se calienta a 100°C durante 7 h. Se enfría a 20°C para filtrarla a través de Celita 545. El filtrado se evapora en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El residuo oleoso obtenido se recoge en 40 g de hielo y 40 cm³ de acetato de etilo. El pH se lleva 10 con sosa 5 M. Después de decantar, la fase acuosa se lava 3 veces con 40 cm³ de acetato de etilo y se filtra a través de Celita 545. El filtrado se acidifica con agitación con una disolución de ácido clorhídrico 5 M (pH = 1) y se extrae 3 veces con 40 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 30 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El producto bruto obtenido (1 g) se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 90 g; granulometría: 15-40 μ m; eluyente: diclorometano 95%-metanol 5%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,74 g de ácido 1-oxo-2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepino-7-carboxílico.

- SM-EI: $292^{(+)} = M^{(+)}$
- 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 (t, $J=7,2$ Hz, 6 H) 1,25 (m, 4 H) 1,46 (m, 4 H) 1,99 (m, 2H) 3,11 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H) 4,51 (m, 1 H) 4,62 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H) 6,47 (d, $J=4,1$ Hz, 1 H) 6,79 (d, $J=4,1$ Hz, 1 H) 12,59 (m extendido, 1 H)

1.1.6: N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolol[1,2-a][1,4]diazepino-7-carboxamida

En una suspensión de 200 mg de ácido 1-oxo-2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolol[1,2-a][1,4]diazepino-7-carboxílico, 281 mg de hidrocloreto (1:1) de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]-butan-2-ol, 14 mg de hidroxibenzotriazol, 164 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 25 cm³ de diclorometano se vierten 0,468 cm³ de N,N-diisopropiletilamina a una temperatura cercana a 20°C. La disolución obtenida se mantiene con agitación durante 3 h 30 a 20°C bajo atmósfera inerte. Se añaden 25 cm³ de diclorometano y 15 cm³ de agua al medio de reacción. La fase orgánica se lava con 20 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotatorio bajo presión reducida (5 kPa). El producto obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (columna: 15 g; granulometría: 20-40 µm esférica; eluyente: gradiente diclorometano 95%-metanol 5% a diclorometano 90%-metanol 10%). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 206 mg de N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolol[1,2-a][1,4]diazepino-7-carboxamida.

- LC-MS-DAD-ELSD: 611⁽⁻⁾ = (M-H)⁽⁻⁾; 657⁽⁻⁾ = (M+Ác. Fórmico-H)⁽⁻⁾; 613⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾

- 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,15 -1,30 (m, 4H) 1,34 - 1,51 (m, 4 H) 1,86 (m, 2 H) 2,46 - 2,77 (m parcialmente enmascarado, 3 H) 2,93 - 3,14 (m, 3 H) 3,61 (m, 1 H) 3,73 - 3,86 (m, 2 H) 4,03 (m, 1 H) 4,22 (m, 1 H) 4,35 (m, 1 H) 4,47 (m, 1 H) 4,98 (d, J=5,9 Hz, 1 H) 6,39 (d, J=3,9 Hz, 1 H) 6,54 (d, J=3,9 Hz, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 7,21 (m, 4 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 (d ancho, J=7,5 Hz, 1 H) 7,69 (s ancho, 1 H) 8,08 (d, J=9,0 Hz, 1 H)

11.2: Sal**Hidrocloreto (1:1) de N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolol[1,2-a][1,4]diazepino-7-carboxamida**

A una temperatura cercana a 20°C, se disuelven 200 mg de N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolol[1,2-a][1,4]diazepino-7-carboxamida en 2,5 cm³ de éter etílico. Se añaden 0,6 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano agitando bajo argón, a una temperatura de 5°C. La mezcla de reacción precipita parcialmente. La suspensión se concentra bajo presión reducida (5 kPa). Se añaden 3 cm³ de éter etílico. La suspensión se agita durante 15 min, la agitación se detiene y se retira el sobrenadante. Esta operación se efectúa 2 veces. La última suspensión se concentra bajo presión reducida (5 kPa). Se obtienen 183 mg de hidrocloreto (1:1) de N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolol[1,2-a][1,4]diazepino-7-carboxamida en forma de sólido blanco.

- 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H); de 1,15 a 1,30 (m, 4H); 1,44 (m, 4H); 1,88 (m, 2H); 2,77 (dd, J = 11,0 y 14,0 Hz, 1H); 2,87 (m, 1H); de 2,96 a 3,17 (m, 4H); 3,87 (m, 1H); 3,97 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,31 (m, 2H); de 4,41 a 4,53 (m, 2H); 5,92 (m extendido, 1H); 6,44 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 7,14 (m, 1H); 7,24 (m, 4H); 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,96 (s, 1H); 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 8,97 (m extendido, 1H); 9,32 (m extendido, 1H).

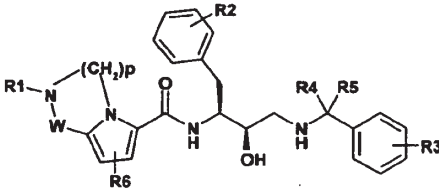
- LC-MS-DAD-ELSD: 611⁽⁻⁾ = (M-H)⁽⁻⁾; 657⁽⁻⁾ = (M+Ác. Fórmico-H)⁽⁻⁾; 613⁽⁺⁾ = (M+H)⁽⁺⁾

La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En esta tabla:

- PF (°C) representa el punto de fusión del compuesto en grados Celsius,
- en la columna « sal », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloreto, la relación entre paréntesis es la relación (ácido: base);
- R3 representa un grupo trifluorometilo;
- Me y Et representan respectivamente los grupos metilo y etilo;
- « nd »: no determinado.

Los compuestos descritos en esta tabla se han preparado según los métodos descritos anteriormente.

Tabla 1:

								
Compuesto	R1	W	ρ	R2	R4, R5	R6	PF (°C)	Sal
1	BOC-	-CH ₂ -	2	H-	-CH ₂ CH ₂ -	8-COOMe	136	-
2	BOC-	-CH ₂ -	2	H-	-CH ₂ CH ₂ -	8-COOH	134,5	-
3	H-	-CH ₂ -	2	H-	-CH ₂ CH ₂ -	8-COOH	196	HCl (2:1)
4	BOC-	-CH ₂ -	2	H-	-CH ₂ CH ₂ -	8-CON(Et) ₂	nd ^(a)	-
5	H-	-CH ₂ -	2	H-	-CH ₂ CH ₂ -	8-CON(Et) ₂	143	HCl (2:1)
6	MeSO ₂ -	-CH ₂ -	2	H-	-CH ₂ CH ₂ -	8-CON(Et) ₂	nd ^(b)	-
7	(n-C ₃ H ₇) ₂ CH-	C = O	2	3,5-diF	-CH ₂ CH ₂ -	H-	183	HCl (1:1)
8	(n-C ₃ H ₇) ₂ CH-	C = O	2	H-	-CH ₂ CH ₂ -	H-	176	HCl (1:1)
9	(n-C ₃ H ₇) ₂ CH-	C = O	2	H-	H-, H-	H-	168	HCl (1:1)
10	Et ₂ CH-	C = O	2	H-	H-, H-	H-	178	HCl (1:1)
11	Et ₂ CH-	C = O	3	H-	H-, H-	H-	nd ^(a)	HCl (1:1)
(a) caracterizado por un espectro RMN- ¹ H y por una cromatografía líquida acoplada a un espectrómetro de masas								
(b) caracterizado por un espectro RMN- ¹ H								

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto inhibitor frente a la actividad β -secretasa.

5 Los ensayos han consistido en medir la inhibición *in vitro* de la actividad β -secretasa por los compuestos de la invención.

10 La actividad β secretasa medida corresponde a la de una forma recombinante purificada de la aspartil-proteasa BACE1 humana (comprendiendo esta última una etiqueta de hexa-histidina en el extremo C-terminal) producida por expresión en células de Drosófila. La enzima purificada se acondiciona en tampón TRIS (18 mM) a pH 7,5 que contiene NaCl (0,45 M), MnCl₂ (0,9 mM), CaCl₂ (0,9 mM), alfa D metilmanósido 10% glicerol y se conserva a -80°C hasta su utilización.

La actividad BACE1 se mide después de la escisión de un sustrato peptídico fluorogénico, denominado FS1, descrito en principio por Ermoloeff et al. (2000, Biochemistry, 39, 12450-12456) y se basa en el principio de la transferencia de energía de fluorescencia por resonancia (FRET); la escisión del péptido FS1 se mide por el aumento de la señal fluorescente emitida por el grupo EDANS (o ácido 5-[(2-aminoetil)amino]-naftalen-1-sulfónico).

15 El ensayo se realiza en microplaca de 96 pocillos para determinar la inhibición de la actividad enzimática por los productos de la invención. El sustrato FS1 se solubiliza a una concentración 1 mM en 100% de dimetilsulfóxido (DMSO) y se almacena a -20°C hasta su utilización. Las diluciones de los productos a ensayar se preparan en DMSO a partir de una disolución madre a 10 mM. Los productos de la invención, a las concentraciones finales de

0,003 a 10 μM , se incuban a 37°C con el sustrato FS1 (concentración final 5 μM) y la enzima purificada (concentración final 10 nM), en tampón de acetato de sodio (0,1 M) pH 4,5 que contiene 0,02% de detergente CHAPS y 200 mM de NaCl durante 45 minutos. El porcentaje final de DMSO no supera el 7%. Cuando la incubación ha terminado, la fluorescencia se mide en un espectrofluorímetro, a las longitudes de onda de excitación de 355 nm y de emisión de 509 nm. Para cada concentración de producto ensayada, la señal de fluorescencia se compara con la señal máxima obtenida cuando el sustrato FS1 se ha incubado únicamente con la enzima.

La actividad inhibidora de los productos de la invención se evalúa por la medida de CI_{50} (concentración de producto que proporciona 50% de inhibición de la actividad enzimática) mediante un análisis por regresión no lineal (aplicación informática Xlfit, IDBS™).

Las CI_{50} están comprendidas entre 0,1 y 5 μM .

Por ejemplo, los compuestos n° 5, 7, 9 y 11 han mostrado una CI_{50} respectivamente de 0,31; 0,48; 0,37 y 1,40 μM .

Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención tienen una actividad inhibidora frente a la actividad de la β -secretasa.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse, por lo tanto, para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos inhibidores de la producción de $\text{A}\beta$.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento y la prevención de las enfermedades asociadas a la producción del péptido $\text{A}\beta$, entre las que se pueden citar las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, el síndrome de Down, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia senil, la demencia fronto-temporal, la amiloidosis cerebral y sistémica, los trastornos cognitivos ligeros, la angiopatía cerebral amiloide, los trastornos primarios y secundarios de la memoria, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, las neuropatías periféricas, las neuropatías diabéticas, la migraña, los trastornos del humor, la depresión, la ansiedad, los trastornos vasculares tales como la aterosclerosis, la isquemia cerebro-vascular, los tumores y los trastornos de la proliferación celular.

Estos medicamentos encuentran particularmente su empleo en el tratamiento y la prevención de las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Down, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia senil, la demencia fronto-temporal, la amiloidosis cerebral y sistémica, los trastornos cognitivos ligeros, la angiopatía cerebral amiloide, los trastornos primarios y secundarios de la memoria y la isquemia cerebro-vascular.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

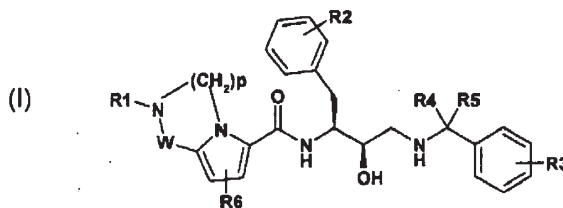
Como ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz.	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Se describe igualmente un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

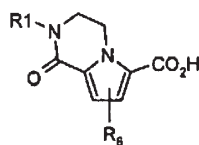
1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



en la que:

- 5 R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), (CH₂)_n-alquenilo (C₁-C₆), (CH₂)_n-alquinilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-Z-alquilo (C₁-C₆), en el que Z representa un heteroátomo elegido entre O, N y S(O)_m, o bien R1 representa un grupo COOR, S(O)_mR, un arilo o un aralquilo; estando los grupos alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), (CH₂)_n-alquenilo (C₁-C₆), (CH₂)_n-alquinilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-Z-alquilo (C₁-C₆), arilo o aralquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un
- 10 átomo de halógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), halo-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halo-alcoxi (C₁-C₆), NR7R8, nitro, ciano, OR, COOR, C(O)NR7R8 o S(O)_mNR7R8,
- 15 R2 representa uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆) o alquil (C₁-C₆)-Z-alquilo (C₁-C₆), en el que Z representa un heteroátomo elegido entre O, N y S(O)_m, o bien R2 representa un grupo halo-alquilo (C₁-C₆), halo-alcoxi (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), nitro, ciano, amino, un grupo NR7R8, COOR, C(O)NR7R8, O-C(O)-alquilo (C₁-C₆), S(O)_m-NR7R8 o un grupo arilo, pudiendo estar el grupo arilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), halo-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halo-alcoxi (C₁-C₆), NR7R8, OR, nitro, ciano, COOR, C(O)NR7R8 o S(O)_mNR7R8,
- 20 R3 representa un grupo trifluorometilo,
- R4 y R5 representan un átomo de hidrógeno, o bien R4 y R5 forman con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono y que contiene opcionalmente de 0 a 1 heteroátomo elegido entre O, N o S,
- 25 R6 representa un grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆), nitro, amino, un grupo NR7R8, COOR, un grupo arilo, un grupo NR7(SO₂)R8 o C(O)NR7R8,
- 30 R, R7 y R8 representan, independientemente uno del otro, uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆), un grupo arilo o aril-alquileno (C₁-C₆), o bien R7 y R8 pueden formar con el átomo al que están unidos un ciclo saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que contiene de 5 a 7 átomos de carbono y que contiene opcionalmente además un heteroátomo elegido entre O, N o S(O)_m,
- W representa un grupo metileno o C(O),
- m representa un número entero que puede tomar los valores 0, 1 ó 2,
- n representa un número entero que puede tomar los valores 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,
- 35 p representa un número entero que puede tomar los valores 2 ó 3,
- el carbono al que está unido el grupo bencilo sustituido con R2 tiene la configuración absoluta S,
- el carbono al que está unido el grupo hidroxilo tiene la configuración absoluta R, en estado de base o de sal de adición a un ácido.
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque W representa un grupo metileno, en estado de base o de sal de adición a un ácido.
- 40 3. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque W representa un grupo C(O), en estado de base o de sal de adición a un ácido.

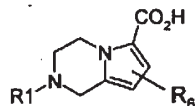
4. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque p representa 2, en estado de base o de sal de adición a un ácido.
5. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque p representa 3, en estado de base o de sal de adición a un ácido.
- 5 6. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R6 representa un grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo COOR o un grupo C(O)NR7R8, en estado de base o de sal de adición a un ácido.
7. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R6 representa un grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo COOH, COOMe o un grupo C(O)N(Et)2, en estado de base o de sal de adición a un ácido,
- 10 8. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque
- W representa un grupo metileno o C(O),
- p representa 2 ó 3,
- 15 R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C1-C10), COOR o S(O)mR, estando el grupo alquilo (C1-C10) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo (C1-C6),
- R2 representa uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- R4 y R5 representan un átomo de hidrógeno o forman con el átomo de carbono al que están unidos un grupo ciclopropilo,
- R6 representa un grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo COOR o un grupo C(O)NR7R8,
- 20 R, R7 y R8 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o uno o varios grupos alquilo (C1-C6), en estado de base o de sal de adición a un ácido.
9. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se elige entre:
- 6-[[[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y de 8-metilo
 - 25 • Ácido 6-[[[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil} amino)propil]carbamoil]-2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a] pirazina-8-carboxílico
 - Hidrocloruro (2:1) de ácido 6-[[[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-8-carboxílico
 - 30 • 6-[[[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino)propil]carbamoil]-8-(dietilcarbamoil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo
 - 6-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-ciclopropilamino]-propil]-N-8,N-8-dietil-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-6,8-dicarboxamida y su hidrocloruro (2:1)
 - 6-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-ciclopropilamino]-propil]-N-8,N-8-dietil-2-(metilsulfonil)-1',2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-6,8-dicarboxamida
 - 35 • N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil} amino)propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y su hidrocloruro (1: 1)
 - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}amino) propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y su hidrocloruro (1:1)
 - 40 • N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y su hidrocloruro (1:1)
 - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil]-2-(1-etilpropil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazina-6-carboxamida y su hidrocloruro (1:1).
 - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil]-1-oxo-2-(1-propilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolol[1,2-a][1,4]diazepino-7-carboxamida y su hidrocloruro (1:1).
- 45 10. Compuesto de fórmula (IIIa)



(IIIa)

en la que R1 y R6 son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.

11. Compuesto de fórmula (IIIb)

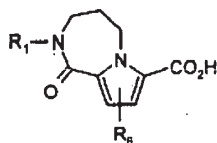


(IIIb)

5 en la que R1 y R6 son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.

12. Compuesto según la reivindicación 11, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IIIb) es el ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-8-(metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-6-carboxílico.

13. Compuesto de fórmula (IIIc)



(IIIc)

10 en la que R1 y R6 son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.

14. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de adición de este compuesto, a un ácido farmacéuticamente aceptable.

15. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, el síndrome de Down, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia senil, la demencia fronto-temporal, la amiloidosis cerebral y sistémica, los trastornos cognitivos ligeros, la angiopatía cerebral amiloide, los trastornos primarios y secundarios de la memoria, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, las neuropatías periféricas, las neuropatías diabéticas, la migraña, los trastornos del humor, la depresión, la ansiedad, los trastornos vasculares tales como la aterosclerosis, la isquemia cerebro-vascular, los tumores y los trastornos de la proliferación celular.

17. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Down, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia senil, la demencia fronto-temporal, la amiloidosis cerebral y sistémica, los trastornos cognitivos ligeros, la angiopatía cerebral amiloide, los trastornos primarios y secundarios de la memoria y la isquemia cerebro-vascular.

18. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en estado de base, para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, el síndrome de Down, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia senil, la demencia fronto-temporal, la amiloidosis cerebral y sistémica, los trastornos cognitivos ligeros, la angiopatía cerebral amiloide, los trastornos primarios y secundarios de la memoria, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, las neuropatías periféricas, las neuropatías diabéticas, la migraña, los trastornos del humor, la depresión, la ansiedad, los trastornos vasculares tales como la aterosclerosis, la isquemia cerebro-vascular, los tumores y los trastornos de la proliferación celular.

- 5 **19.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en estado de base, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Down, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia senil, la demencia fronto-temporal, la amiloidosis cerebral y sistémica, los trastornos cognitivos ligeros, la angiopatía cerebral amiloide, los trastornos primarios y secundarios de la memoria y la isquemia cerebro-vascular.