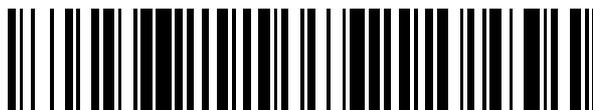


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 454 366**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2008 E 08101879 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 2098526**

54 Título: **Compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno activos en afecciones de dolor crónico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2014

73 Titular/es:

**NEUROTUNE AG (100.0%)
WAGISTRASSE 27A
8952 SCHLIEREN, CH**

72 Inventor/es:

**GHELARDINI, CARLA;
MARTINELLI, MARISA;
PARINI, CARLO y
RONZONI, SILVANO**

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 454 366 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

Compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno activos en afecciones de dolor crónico

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno, a un proceso para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina.

10 **Antecedentes de la invención**

A diferencia del dolor agudo, que tiene una importante acción fisiológica que alerta al organismo de un peligro o daño inminente, el dolor crónico no tiene ninguna acción protectora.

15 El dolor crónico se puede dividir en dos categorías principales: el dolor inflamatorio crónico y el dolor neuropático. Este último se debe a una lesión directa en las vías nerviosas por la noxa, que puede ser infecciosa, metabólica, vascular o de otro tipo. En el dolor inflamatorio crónico, los tejidos lesionados liberan factores algógenos que, a su vez, dañan las terminaciones nerviosas creando un mecanismo vicioso que mantiene y potencia la percepción del dolor.

20 El dolor crónico, tanto de origen neuropático como inflamatorio, es un importante aspecto epidemiológico de un estado con altas necesidades médicas no satisfechas, es decir, de un campo terapéutico que, en la actualidad, necesita mejoras notables, pues los tratamientos son poco eficaces y hay una plétora de importantes efectos secundarios nocivos.

25 Un número creciente de pacientes sufre dolor neuropático iatrogénico, inducido por las terapias antitumorales usadas en la oncología moderna. En particular, los fármacos derivados de taxol, el cisplatino y la vincristina, se encuentran entre los fármacos que más a menudo inducen la aparición de neuropatías dolorosas. Actualmente no existen tratamientos eficaces ni/o tratamientos bien tolerados para este tipo de dolor. De hecho, los potentes analgésicos clásicos tales como la lamotrigina (Renno S. I. 2006 *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceeding*, Parte I vol. 24, N° 18S: 8530), la gabapentina (Wong G. Y. 2005 *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceeding*, Parte I vol. 23, N° 16S: 8001) o la nortriptilina (Hammack J. E. 2002, *Pain* 98:195-203) no son, en absoluto, satisfactorios en base a su índice terapéutico.

30 Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ddC, d4T, AZT) se usan comúnmente como fármacos antivirales en el tratamiento del SIDA. Estos fármacos a menudo causan la aparición de neuropatías periféricas con diferentes grados de gravedad tras un tratamiento prolongado. Como en el caso de los agentes quimioterapéuticos, estos síntomas pueden ser tan potentes como para provocar el acortamiento o la suspensión de estas terapias destinadas a salvar la vida. Los patrones de estas neuropatías son claramente diferentes de los inducidos por la progresión del SIDA; de hecho, se caracterizan por la aparición repentina de una sensación de ardor muy intensa, tanto en las manos como en los pies, aproximadamente a la décima semana de tratamiento. Por el contrario, las neuropatías inducidas por el VIH, tienen una progresión muy lenta (Dubinsky R. M. 1989, *Muscle Nerve* 12:856-860). En cuanto a las neuropatías inducidas por la quimioterapia, es difícil tratar este tipo de dolor.

45 La amitriptilina antidepresiva tricíclica y la mexiletina bloqueadora de los canales de sodio, eficaces en diversas formas de neuropatías periféricas dolorosas, no mostraron ningún efecto significativo en este tipo de dolor neuropático (Kiebertz K. 1998 *Neurology* 51:1682-1688). La gabapentina mostró cierta eficacia incluso en pacientes con síndromes graves que rara vez alcanzaron resultados satisfactorios, siendo necesaria la administración adicional de narcóticos (McArthur J. C. 2001, "The Hopkins HIV report". http://www.hopkins-aids.edu/publications/report/may01_2.html).

50 Otras formas de dolor neuropático pueden estar causadas por infecciones virales. La neuralgia postherpética, por ejemplo, está causada por la reactivación, mucho tiempo después de la infección, del virus de la varicela-zóster. Este tipo de neuropatía se caracteriza por el desarrollo de una fuerte alodinia mecánica, la pérdida frecuente de sensibilidad hacia los estímulos térmicos y un dolor intermitente espontáneo. La gravedad del dolor puede comprometer la calidad de vida de los pacientes que padecen esta afección.

55 La cefalea es un tipo de dolor crónico de gran importancia epidemiológica. Cuando la cefalea se produce de una manera paroxística, con episodios recurrentes que duran de horas a días, y se asocia a un malestar general, se denomina hemicránea.

60 El tratamiento actual de la hemicránea implica el uso de diferentes tipos de agentes analgésicos, de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a opioides, fármacos antihistamínicos y derivados de la ergotamina. En la última década, se han usado antagonistas 5HT₂ triptanos, que suelen ser capaces de bloquear un episodio en su aparición, si se administran con prontitud. Todos estos métodos muestran serias limitaciones en términos tanto de eficacia como de toxicidad. En los casos más graves, en los que los episodios dolorosos se repiten muchas veces a

la semana, se realiza un tratamiento anticipado con antiepilépticos, betabloqueantes y antidepresivos. El máximo resultado que se puede alcanzar con estas terapias preventivas es una reducción del 50 % en la frecuencia y la intensidad de los episodios de dolor, pero no su remisión definitiva.

5 El dolor inflamatorio es otra forma de dolor crónico. Está causado por la liberación de mediadores que bien activan directamente los nociceptores localizados en los aferentes primarios o reducen su umbral de activación, aumentando de ese modo su sensibilidad a los estímulos bien dolorosos o no dolorosos de diferente naturaleza. Los aferentes primarios excitados pueden liberar, a su vez, neurotransmisores que pueden estimular las células inmunes reclutadas por el proceso inflamatorio, causando la liberación de más mediadores inflamatorios adicionales.

10 Este fenómeno, definido como "inflamación neurogénica", conduce a un autoampliación de la sintomatología del paciente. La osteoartritis es una forma particularmente grave y dolorosa de este tipo de patología. La osteoartritis es una forma de artritis degenerativa que provoca la ruptura y, con el tiempo, la pérdida del cartílago de una o más articulaciones. El síntoma más común relacionado con esta patología es el dolor en la articulación afectada, que aumenta en proporción con la cantidad de uso de la articulación. A medida que la enfermedad progresa, hay dolor en reposo y, más tarde, dolor nocturno. Aunque se ha demostrado una cierta correlación entre el dolor y la extensión del daño en la articulación, todavía se desconoce la etiología exacta de este tipo de dolor. De hecho, los pacientes con daños relativamente pequeños en las articulaciones sufren un dolor muy intenso y viceversa. Este hallazgo sugiere que no se trata de un dolor meramente inflamatorio, sino que también hay presente un componente neuropático. Los tratamientos recomendados incluyen AINE, esteroides y opioides, pero el uso de estos fármacos se asocia con la aparición de graves efectos secundarios. Además, en muchos casos, su eficacia no es completa (2000 *Arthritis Rheum.* 43:1905-1915).

25 Scapecchi *et al.*, *Bioorganic & Medical Chemistry* 12 (2004) 71-85 desvelan las propiedades analgésicas de dos compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno en un modelo de dolor neuropático descrito por Bennett. Otros compuestos como, por ejemplo, los que comprenden heterociclos condensados no mostraron ningún efecto en el modelo de dolor neuropático.

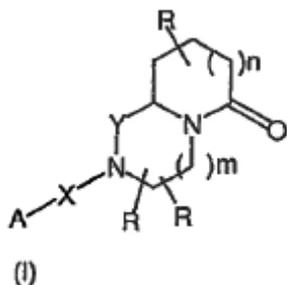
30 El documento JP 05 097819 A desvela compuestos dentro del alcance de la fórmula general (I) como productos intermedios en un proceso de producción.

35 Van den Branden *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1992) 1035-1042 desvelan un compuesto dentro del alcance de la fórmula general (I), pero no se puede encontrar divulgación alguna sobre un efecto en el tratamiento del dolor crónico en dicho documento.

El documento WO 2007/037743 A cubre compuestos que comprenden un heterociclo de C₃N específicamente sustituido como antagonistas del receptor de neuroquinina, útiles, por ejemplo, en el tratamiento del dolor no cardíaco de pecho, pero no para el tratamiento del dolor crónico.

40 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



45 según lo definido en la reivindicación 1.

Estos compuestos son útiles en el tratamiento del dolor crónico bien de origen neuropático o inflamatorio.

50 Los ejemplos de las enfermedades específicas tratadas o prevenidas por los compuestos de la invención se enumeran más adelante en la presente memoria descriptiva.

Los compuestos de fórmula (I) son nuevos compuestos: representan en sí un objeto adicional de la invención. La invención incluye además un proceso para la síntesis de estos compuestos y la composición farmacéutica para su administración a un paciente.

55

Descripción detallada de la invención

En la fórmula (I) anterior:

- 5 R es H;
X es C=O, SO₂;
A es arilo sustituido con halógeno, ciano, trifluorometilo, metilo; incluso más preferentemente, A es 2-fluorofenilo y 3-fluorofenilo.
- 10 Los compuestos específicos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son los siguientes:
- (S)-(-)-2-(2-fluorofenilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
(S)-(-)-2-(3-fluorofenilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
(R)-(+)-2-(2-fluorofenilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
15 (R)-(+)-2-(3-fluorofenilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
(R)-(+)-2-(3,4-difluorofenilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
(R)-(+)-2-(*o*-tolilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
(R)-(+)-2-(*m*-tolilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
(R)-(+)-2-(2-(trifluorometil)fenilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
20 (R)-(+)-2-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
(R)-(+)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
(R)-2-(6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilsulfonyl)benzonitrilo;
(R)-3-(6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilsulfonyl)benzonitrilo;
(R)-(+)-4-(6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilsulfonyl)benzonitrilo;
25 (R)-2-(2-metoxifenilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
(R)-2-(3-metoxifenilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
(S)-2-(2-fluorobenzoil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
(S)-2-(3-fluorobenzoil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
(R)-2-(2-fluorobenzoil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
30 (R)-2-(3-fluorobenzoil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona.

Los compuestos de fórmula (I) pueden presentar estereoisomería, debido a la presencia de átomos quirales y/o enlaces múltiples. Por lo tanto, la presente invención se extiende a los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los racematos y las mezclas en las que están presentes los enantiómeros en cualquier proporción, enantiómeros, diastereoisómeros e isómeros geométricos.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la fórmula (I) y las siguientes fórmulas, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I y ¹²⁵I.

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como ³H, ¹⁴C, son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos de tritio, es decir, ³H, y carbono-14, es decir, ¹⁴C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ¹¹C y ¹⁸F son particularmente útiles en la PET (tomografía por emisión de positrones), y los isótopos ¹²⁵I son particularmente útiles en la SPECT (tomografía computerizada por emisión de un solo fotón), siendo todos útiles en la formación de imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) y las siguientes fórmulas de la presente invención, generalmente, se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos desvelados en los esquemas y/o en los ejemplos que se presentan más adelante, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente que se puede obtener fácilmente con un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos de fórmula (I) son nuevos compuestos. Los nuevos compuestos representan en sí una realización adicional de la presente invención y se incluyen como tales dentro de su alcance. Los nuevos compuestos se describen mediante la fórmula (I) como se ha definido anteriormente con la condición de que cuando, simultáneamente, Y sea CH₂, X sea C=O o SO₂, *m* sea 1, *n* sea 0 y R1, R2, R4 y R5 sean todos hidrógeno, entonces R3 no sea H, F, Cl, OCH₃, CH₃.

5 cristalización o HPLC preparativa, produciendo un compuesto de fórmula (VII) para su procesamiento en la etapa B. Por lo general, la etapa B se realiza calentando un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) en un horno de microondas a una temperatura adecuada, normalmente de entre 50 °C y 150 °C, preferentemente a 130 °C, durante un período de tiempo adecuado, normalmente de entre 10 y 60 minutos, preferentemente de 40 a 45 minutos, a continuación, repartiendo el residuo entre agua y un disolvente adecuado tal como diclorometano, lavando la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico, secando, por ejemplo, sobre sulfato de sodio y evaporando el disolvente. El producto bruto se puede purificar, si es necesario, mediante métodos de purificación convencionales tales como cromatografía ultrarrápida, trituración, cristalización o HPLC preparativa, produciendo un compuesto de fórmula (IX) para su procesamiento en la etapa C.

10 La etapa C se puede llevar a cabo siguiendo las condiciones presentadas anteriormente para la etapa A, proporcionando un compuesto de fórmula (X) para su procesamiento en la etapa D.

15 Por lo general, la etapa D se lleva a cabo disolviendo un compuesto de fórmula (X) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo o tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos, a continuación, añadiendo una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, a una temperatura adecuada, normalmente de entre 0 °C y la temperatura ambiente. Tras agitar a una temperatura adecuada, normalmente de entre 0 °C y la temperatura ambiente, durante un tiempo adecuado, normalmente de entre 1 y 24 horas, preferentemente de entre 4 y 16 horas, se elimina el disolvente, y se recoge el residuo con agua y se extrae con un disolvente adecuado, tal como diclorometano o acetato de etilo. La fase orgánica se puede lavar con una solución saturada de cloruro sódico, luego se seca, por ejemplo, con sulfato de sodio y después se evapora. El producto bruto se puede purificar, si es necesario, mediante métodos de purificación convencionales tales como cromatografía ultrarrápida, trituración, cristalización o HPLC preparativa, produciendo un compuesto de fórmula (XI) para su procesamiento en la etapa E.

25 La etapa E es una reacción de desbencilación típica que se puede realizar, por ejemplo, en condiciones de transferencia de fase, disolviendo un compuesto de fórmula (XI) en un disolvente adecuado tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, añadiendo una fuente de hidrógeno adecuada, tal como formiato de amonio, seguida de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, y calentando después la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, normalmente a la temperatura de reflujo, durante un tiempo adecuado, normalmente de entre 1 y 8 horas, preferentemente de entre 2 y 3 horas. Se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente. El producto bruto se puede purificar, si es necesario, mediante métodos de purificación convencionales tales como cromatografía ultrarrápida, trituración, cristalización o HPLC preparativa, produciendo un compuesto de fórmula (IIa).

35 Los compuestos de fórmulas (III), (VI) y (VIII) bien son compuestos conocidos o disponibles en el mercado, o se pueden preparar como se describe en los textos de referencia de la metodología sintética, tales como "March's Advanced Organic Chemistry", sexta edición (2007), Wiley Interscience.

40 De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en el tratamiento de afecciones de dolor crónico de origen neuropático o inflamatorio. El dolor crónico puede estar originado, por ejemplo, por neuropatías derivadas de una lesión o compresión nerviosa, polineuropatías diabéticas, neuralgia post-herpética, o puede ser el efecto secundario de tratamientos con otros fármacos. Los ejemplos de tratamientos que causan dolor crónico son aquellos en los que se emplean agentes quimioterapéuticos (donde el agente quimioterapéutico es, por ejemplo, taxol y derivados del mismo, cisplatino, oxaliplatino o alcaloides de la vinca en pacientes oncológicos), agentes antibacterianos (tales como, por ejemplo, metronidazol o isoniazida), agentes antivirales (especialmente los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, por ejemplo, ddC, d4T o AZT en pacientes infectados por VIH). Otros ejemplos de afecciones con dolor crónico que se pueden tratar de acuerdo con la invención son las asociadas a la osteoartritis, miembro fantasma, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes inflamatorias, neuropatías, síndromes del túnel carpiano y tarsiano, y síndromes de dolor regional complejo (CRPS).

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de la fibromialgia, el dolor de cabeza, la migraña, la epilepsia y las discinesias asociadas con el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-DOPA.

55 De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como tales o en asociación con cualquier otro principio activo útil para el tratamiento o la prevención de las enfermedades anteriormente mencionadas. Los ejemplos no limitantes de otros principios activos para su uso en asociación con los compuestos de la invención son, por ejemplo, gabapentina o pregabalina para el tratamiento del dolor crónico.

60 También forma parte de la invención la administración de compuestos de fórmula (I) en asociación con principios activos que presentan como efecto secundario la aparición de dolor crónico, en particular, fármacos antitumorales y antivirales. Los ejemplos no limitantes de dichos fármacos son taxol, vincristina, cisplatino, oxaliplatino entre los agentes antitumorales, y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos tales como ddC, d4T, AZT entre los fármacos antivirales.

65 El compuesto de fórmula (I) también se puede usar con antelación a un tratamiento quimioterapéutico, con el fin de

prevenir el desarrollo de dolor crónico. En este caso, el tratamiento con el compuesto de la invención se inicia antes del tratamiento quimioterapéutico y, posiblemente, sigue conjuntamente con el mismo.

5 Los compuestos de fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de los posibles síntomas de neurotoxicidad periférica inducida por quimioterapia (CIPN) desarrollados una vez finalizado el tratamiento con fármacos quimioterapéuticos. En este caso, el tratamiento con compuestos de fórmula (I) se inicia (o se continúa) una vez concluido el tratamiento quimioterapéutico.

10 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma de sales o hidratos. Las sales adecuadas son sales farmacéuticamente aceptables. Los hidratos adecuados son hidratos farmacéuticamente aceptables.

15 La pauta terapéutica para los diferentes síndromes clínicos se debe adaptar al tipo y a la gravedad de la patología o patologías que se vayan a tratar, teniendo en cuenta también la vía de administración, la forma en que se administra el compuesto, y la edad, el peso y el estado del sujeto implicado. Los compuestos de la invención se pueden administrar a dosis que varían, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 1.500 mg/día.

20 La invención abarca composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) útiles para los tratamientos mencionados anteriormente. Las cantidades del principio activo, expresadas en mg/día, son las citadas anteriormente

Los compuestos de la invención se pueden formular farmacéuticamente de acuerdo con metodologías conocidas. Las diversas composiciones farmacéuticas se pueden seleccionar de acuerdo con las necesidades del tratamiento.

25 Dichas composiciones se pueden preparar mediante mezcla y se pueden adaptar adecuadamente para la administración oral o parenteral, y como tales, se pueden administrar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones orales, polvos, gránulos, microgránulos, soluciones líquidas para inyección o infusión, suspensiones o supositorios.

30 Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral normalmente se suministran en unidades de dosificación y pueden contener excipientes convencionales tales como aglutinantes, cargas, diluyentes, agentes de compresión, lubricantes, detergentes, disgregantes, colorantes, aromatizantes y agentes humectantes. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

35 Las cargas adecuadas incluyen, por ejemplo, celulosa, manitol, lactosa y agentes similares. Los disgregantes adecuados incluyen almidón, polivinilpirrolidona y derivados de almidón tales como glicolato sódico de almidón. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio. Los agentes humectantes adecuados incluyen, por ejemplo, laurilsulfato de sodio.

40 Estas composiciones orales sólidas se pueden preparar con métodos convencionales de mezcla, llenado o formación de comprimidos. Las operaciones de mezcla pueden repetirse para dispersar el agente activo en las composiciones que contienen grandes cantidades de cargas. Estas operaciones son convencionales.

45 Las composiciones líquidas orales se pueden proporcionar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires o en forma de un producto seco para su reconstitución con agua o con un vehículo líquido adecuado en el tiempo de uso. Las composiciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como ésteres de glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, metil- o propil-*p*-hidroxibenzoato o ácido sórbico y, si se desea, aromatizantes o colorantes convencionales. Las formulaciones orales también incluyen formulaciones de liberación sostenida convencionales tales como comprimidos o gránulos con recubrimiento entérico.

55 Para la administración parenteral, se pueden preparar unidades de dosificación líquidas que contengan los compuestos activos y un vehículo estéril. Los compuestos activos, dependiendo del vehículo y de la concentración, se pueden suspender o disolver. Las soluciones parenterales se preparan normalmente mediante la disolución del compuesto en un vehículo y la esterilización por filtración, antes de llenar los viales o las ampollas adecuados y cerrarlos herméticamente. Puede resultar ventajoso disolver adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes de tamponamiento en el vehículo. Para aumentar la estabilidad, tras llenar el vial, la composición se puede congelar y eliminarse el agua al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, con la diferencia de que los compuestos activos se pueden suspender en lugar de disolverse en el vehículo, y se pueden esterilizar mediante la exposición a óxido de etileno antes de suspenderlos en el vehículo estéril. Puede resultar ventajoso incluir un tensioactivo o humectante para facilitar la distribución uniforme del compuesto de la invención.

65

Un método adicional de administración para el compuesto de la invención se refiere a un tratamiento tópico. Las formulaciones tópicas pueden contener, por ejemplo, pomadas, cremas, lociones, geles, soluciones, pastas y/o pueden contener liposomas, micelas y/o microesferas.

- 5 Un método adicional de administración para los compuestos de la invención es la administración transdérmica. Las formulaciones transdérmicas típicas incluyen vectores acuosos y no acuosos convencionales, tales como cremas, aceites, lociones o pastas, o pueden estar en forma de membranas o parches medicinales.

10 Como es habitual, las composiciones normalmente van acompañadas de instrucciones por escrito o impresas sobre su uso en el tratamiento pertinente.

A continuación, se proporcionan ejemplos de la presente invención, meramente a efectos ilustrativos y no limitantes.

15 **Parte experimental**

Química

Descripción 1

20 **(S)-5-Oxo-pirrolidin-2-ilmetiléster de ácido (+)-metanosulfónico**

A una solución de (S)-(+)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona disponible en el mercado (2 g, 17,36 mmol) en CHCl₃ libre de etanol (60 ml), se añadieron trietilamina (TEA) (2,63 g, 26,04 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,38 g, 20,84 mmol) gota a gota a 0 °C. Se dejó la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, después se diluyó con diclorometano (DCM) (60 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 30 ml). Tras secar (Na₂SO₄), se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH 9/1, respectivamente), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,2 g, rendimiento del 65 %).

p.f. = 72-74 °C.

30 $[\alpha]_D^{25} = +18,54$ (c = 1, EtOH al 96 %)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) 6,21 (s ancho, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,24-2,47 (m, 3H), 1,80-1,94 (m, 1H).

UPLC/EM: 194 (MH⁺).

35 **Descripción 2**

(S)-(+)-5-((bencil(2-hidroxietil)amino)metil)pirrolidin-2-ona

Se calentó una mezcla de (S)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetiléster de ácido (+)-metanosulfónico (500 mg, 2,59 mmol) y 2-(bencilamino)etanol (1,56 g, 10,36 mmol) a 130 °C en un horno de microondas (Optimizador Emrys™ de Personal Chemistry) durante 40 minutos. Se repartió el residuo entre agua y DCM, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH de 95/5 a 90/10, respectivamente), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (620 mg, rendimiento del 96 %).

45 $[\alpha]_D^{25} = +38,54$ (c = 1, EtOH al 96 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7,76 (s ancho, 1H), 7,19-7,43 (m, 5H), 3,62-3,88 (m, 3H), 3,37-3,62 (m, 3H), 2,73-2,85 (m, 1H), 2,47-2,63 (m, 3H), 2,21-2,42 (m, 2H), 2,2-2,21 (m, 1H), 1,48-1,66 (m, 1 H).

UPLC/EM: 249,1 (MH⁺).

50 **Descripción 3**

2-[Bencil-((S)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-etiléster de ácido metanosulfónico

A una solución de (S)-(+)-5-((bencil(2-hidroxietil)amino)metil)pirrolidin-2-ona (3,5 g, 14,1 mmol) en CHCl₃ libre de etanol (55 ml), se añadió TEA (2,85 g, 28,22 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (3,23 g, 28,22 mmol, en 10 ml de CHCl₃) a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se dejó agitando durante 20 horas, tras lo que se diluyó con DCM (60 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 50 ml). Después de secar (Na₂SO₄) y retirar el disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/EtOH abs/éter de petróleo/NH₄OH al 33 %/Et₂O, 300/180/900/9,9/360, respectivamente), proporcionando el compuesto del título (2,9 g, rendimiento del 63 %).

UPLC/EM: 327,1 (MH⁺).

Descripción 4

65 **(S)-(-)-2-Bencilhexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona**

Se disolvió 2-[bencil-((S)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-etiléster de ácido metanosulfónico (2,9 g, 8,89 mmol) en una mezcla de CH₃CN/THF (1/1, 40 ml) y después se añadió NaH al 60 % (462 mg, 11,56 mmol) en porciones a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 16 horas, se eliminó el disolvente al vacío, y se recogió el residuo con agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó

(Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/EtOH abs/éter de petróleo/NH₄OH al 33 %/Et₂O, 300/180/900/9,9/360, respectivamente), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2 g, rendimiento del 97 %).

$[\alpha]_D^{25} = -55,54$ (c = 1, EtOH al 96 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7,26-7,40 (m, 5H), 3,98-4,07 (m, 1H), 3,60-3,73 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 2,80-3,02 (m, 3H), 2,34-2,45 (m, 2H), 1,94-2,22 (m, 2H), 1,75 (dd, 1H), 1,50-1,66 (m, 1H).

UPLC/EM: 231,1 (MH⁺).

Descripción 5

15 (S)-(-)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona

Se calentó a reflujo una mezcla de (S)-(-)-2-bencilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona (2 g, 8,69 mmol), formiato de amonio (3,83 g, 60,8 mmol) y Pd/C al 10 % (500 mg) en MeOH (90 ml) durante 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se separó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH/NH₄OH al 32 %, 70/30/3, respectivamente), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1 g, rendimiento del 82 %).

$[\alpha]_D^{25} = -31,46$ (c = 1, EtOH al 96 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4,02 (ddd, 1H), 3,45-3,63 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 2,98-3,07 (m, 1H), 2,74-2,89 (m, 1H), 2,61 (td, 1H), 2,28-2,47 (m, 3H), 2,8-2,25 (m, 1H), 1,48-1,68 (m, 1H).

Descripción 6

(R)-5-Oxo-pirrolidin-2-ilmetiléster de ácido metanosulfónico

A una solución de (R)-(-)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona disponible en el mercado (5 g, 43,4 mmol) en CHCl₃ libre de etanol (150 ml), se añadieron gota a gota Et₃N (6,9 g, 68,3 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (5,96 g, 52,0 mmol) a 0 °C. Se dejó la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, después se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Tras secar (Na₂SO₄), se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH, 95/5, respectivamente), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,9 g, rendimiento del 70 %).

$[\alpha]_D^{25} = -19,16$ (c = 1, EtOH al 96 %). Los espectros de RMN de ¹H son idénticos a los del análogo (S)-(+).

Descripción 7

40 (R)-(-)-5-((Bencil (2-hidroxietil)amino)metil)pirrolidin-2-ona

Se calentó una mezcla de (R)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetiléster de ácido (-)-metanosulfónico (10,53 g, 54,5 mmol) y 2-(bencilamino)etanol (32,58 g, 215,5 mmol) a 130 °C en un horno de microondas (Optimizador Emrys™ de Personal Chemistry) durante 45 minutos. Se repartió el residuo entre agua y DCM, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH, 95/5, respectivamente), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (13,3 g, rendimiento del 98 %).

$[\alpha]_D^{25} = -40$ (c = 1, EtOH al 96 %). Los espectros de RMN de ¹H son idénticos a los del análogo (S)-(+).

50 Descripción 8

2-[Bencil-((R)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-etiléster de ácido metanosulfónico

A una solución de (R)-(-)-5-((bencil(2-hidroxietil)amino)metil)pirrolidin-2-ona (2,4 g, 9,67 mmol) en CHCl₃ libre de etanol (80 ml), se añadieron TEA (1,95 g, 19,34 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,21 g, 19,34 mmol) a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se dejó agitar durante 6 horas, después se diluyó con DCM (80 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. Tras secar (Na₂SO₄) y retirar el disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/EtOH abs/éter de petróleo/NH₄OH al 33 %/Et₂O, 300/180/900/9,9/360, respectivamente), proporcionando el compuesto del título (2,3 g, rendimiento del 73 %).

Descripción 9

(R)-(+)-2-Bencilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona

65 Se disolvió 2-[bencil-((R)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-etiléster de ácido metanosulfónico (3,5 g, 10,74 mmol) en

CH₃CN (20 ml) y luego se añadió NaH al 60 % (558 mg, 13,96 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Tras agitar durante 4 horas, se eliminó el disolvente al vacío, y se trató el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/EtOH abs/éter de petróleo/NH₄OH al 33 %/Et₂O, 300/180/900/9,9/360, respectivamente), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,1 g, rendimiento del 85 %).

[α]_D²⁵ = +55,5 (c = 1, EtOH al 96 %). Los espectros de RMN de ¹H son idénticos a los del análogo (S)-(-).

Descripción 10

(R)-(+)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona

Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de (R)-(+)-2-bencilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona (2 g, 8,69 mmol), formiato de amonio (3,83 g, 60,8 mmol) y Pd/C al 10 % (550 mg) en MeOH (90 ml). Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se separó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH/NH₄OH al 32 %, 70/30/3, respectivamente), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,1 g, rendimiento del 90 %).

[α]_D²⁵ = +28,04 (c = 1, EtOH al 96 %). Los espectros de RMN de ¹H son idénticos a los del análogo (S)-(-).

Descripción 11

Etiléster de ácido 4-pirazin-2-il-butírico

Se añadió butil-litio (1,6 M en solución en hexano, 10 ml, 16 mmol) gota a gota a una solución de diisopropilamina (2,25 ml, 16 mmol) en THF anhidro (50 ml) a -20 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -20 °C durante 30 minutos y, tras enfriar hasta -70 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-metil-pirazina (1,47 ml, 16 mmol) en THF (10 ml). Después de 15 minutos, se añadió una solución de etiléster de ácido 3-bromo-propiónico (2,54 ml, 19,2 mmol) en THF (10 ml) y se mantuvo la mezcla a -70 °C durante 2 horas, y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, se inactivó la reacción con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo, se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo de 9/1 a 1/1, respectivamente), dando el compuesto del título (1 g, rendimiento del 33 %).

UPLC/EM: 195,1 (MH⁺).

Descripción 12

Octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-6-ona

Se disolvió etiléster de ácido 4-pirazin-2-il-butírico (1 g, 5,14 mmol) en EtOH abs. (50 ml) y se hidrogenó sobre Pd/C al 10 % (200 mg) a 344,74 kPa (50 psi) durante 20 horas. Tras la filtración, se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH/NH₄OH al 32 % de 95/5/0,5 a 90/10/1, respectivamente), proporcionando el compuesto del título (454 mg, rendimiento del 57 %).

UPLC/EM: 155,1 (MH⁺).

Descripción 13

Metiléster de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

Se calentó a reflujo durante 20 horas una mezcla de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico (5 g, 38,7 mmol) y Amberlyst® 15 (5 g) en MeOH (50 ml). Tras enfriar, se filtró la reacción y se eliminó el disolvente al vacío, proporcionando el compuesto del título (4,9 g, rendimiento del 90 %), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Descripción 14

Metiléster del ácido 1-cianometil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

A una solución de metiléster de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico (3 g, 21 mmol) en CH₃CN (60 ml), se añadió NaH al 60 % (863 mg, 22 mmol) a 0 °C. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de 2-bromoacetónitrilo (2,59 g, 21 mmol) en CH₃CN (10 ml). Tras calentar a temperatura ambiente y agitar durante 20 horas, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (de DCM a DCM/MeOH 95/5, respectivamente), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,1 g, rendimiento del 29 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4,76 (d, 1H), 4,31-4,43 (m, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,38-2,60 (m, 3H), 2,11-2,32 (m, 1H).

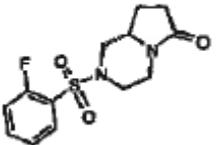
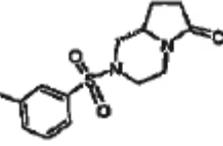
Descripción 15**Tetrahidro-pirrololo[1,2-a]pirazin-1,6-diona**

- 5 Se disolvió metiléster de ácido 1-cianometil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico (1,1 g, 6,04 mmol) en MeOH (30 ml) y se hidrogenó sobre PtO₂ (200 mg) a 137,89 kPa (20 psi) durante 24 horas. Tras filtrar el catalizador, se eliminó el disolvente al vacío y se trituró el residuo con *i*PrOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (580 mg, rendimiento del 62 %).
p.f. =: 197 °C-199 °C.
- 10 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6,26 (s ancho, 1H), 4,06-4,33 (m, 2H), 3,43-3,58 (m, 1H), 3,32-3,43 (m, 1H), 3,8-3,27 (m, 1H), 2,36-2,62 (m, 3H), 2,00-2,26(m, 1H).
EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 155,06 (MH⁺).

15 **Ejemplos 1-2. Procedimiento general para la preparación de (S)-2-(arilsulfonil)hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona**

- A una solución de (S)-(-)-hexahidro-pirrololo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona (compuesto de la Descripción 5, 50 mg, 0,36 mmol) y TEA (43 mg, 0,43 mmol) en DCM (1,5 ml), se añadió gota a gota una solución de cloruro de arilsulfonilo (0,36 mmol, en 1 ml de CH₃CN) a 0 °C. Tras agitar la solución a temperatura ambiente durante 20 horas, se eliminó el disolvente, y se trató el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. Se trituró el producto bruto con *i*Pr₂O y se filtró, dando el compuesto deseado en forma de un sólido. Los datos analíticos y los rendimientos para los Ejemplos 1-2 se presentan en la Tabla 1.

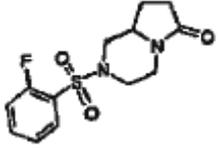
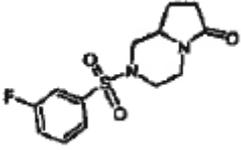
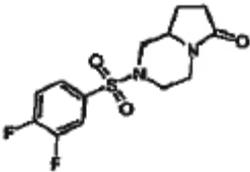
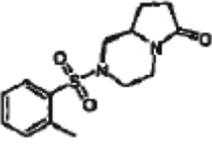
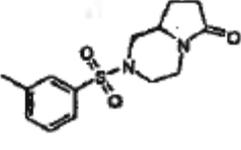
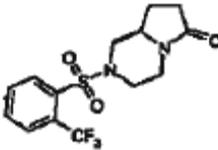
25 **Tabla 1. Datos analíticos y rendimientos para los ejemplos 1-2**

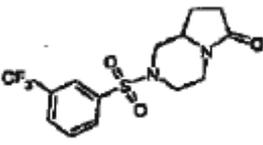
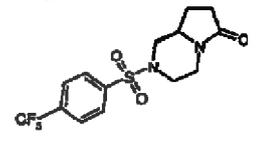
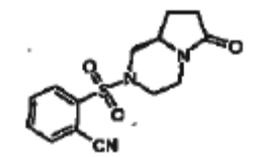
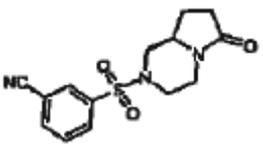
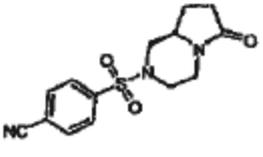
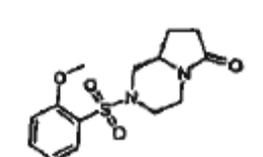
Ej. Nº	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos y rendimiento
1		(S)-(-)-2-(2-fluorofenil sulfonil)hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 7,88 (ddd, 1H), 7,53-7,70 (m, 1H), 7,32 (ddd, 1H), 7,25 (ddd, 1H), 3,98-4,19 (m, 2H), 3,81-3,96 (m, 1H), 3,64-3,81 (m, 1H), 2,97 (ddd, 1H), 2,55 (dddd, 1H), 2,3 (dddd, 4H), 1,51-1,70 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 299,11 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -40,30 (c = 1, DCM). p.f. =: 142 °C-144°C. Rendimiento: 66 % (polvo blanco).
2		(S)-(-)-2-(3-fluorofenil sulfonil)hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 7,51-7,63 (m, 2H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,29-7,41 (m, 1H), 4,11 (ddd, 1H), 3,94 (ddd, 1H), 3,81 (dddd, 1H), 3,67-3,77 (m, 1H), 2,89-3,06 (m, 1H), 2,17-2,50 (m, 4H), 2,04 (dd, 1H), 1,50-1,68 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 299,11 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -45,10 (c = 1, DCM). p.f. =: 177 °C-179 °C. Rendimiento: 71 % (polvo blanco).

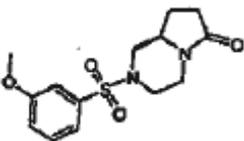
Ejemplos 3-15. Procedimiento general para la preparación de (R)-2-(aril o heteroarilsulfonil)hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona

- 30 A una solución de (R)-(+)-hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona (compuesto de la Descripción 10, 50 mg, 0,36 mmol) y TEA (43 mg, 0,43 mmol) en DCM (1,5 ml), se añadió gota a gota una solución de cloruro de aril- o heteroaril-sulfonilo (0,36 mmol, en 1 ml de CH₃CN) a 0 °C. Tras agitar la solución a temperatura ambiente durante 20 horas, se eliminó el disolvente, y se trató el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Se trituró el producto bruto con *i*Pr₂O y se filtró, dando el compuesto deseado en forma de un sólido. Los datos analíticos y los rendimientos para los Ejemplos 3-15 se presentan en la Tabla 2.
- 35

Tabla 2. Datos analíticos y rendimientos para los ejemplos 3-15

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos y rendimiento
3		(<i>R</i>)-(+)-2-(2-fluorofenilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7 <i>H</i>)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 7,88 (ddd, 1H), 7,54-7,74 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 7,19-7,28 (m, 1H), 3,99-4,18 (m, 2H), 3,88 (dt, 1H), 3,63-3,80 (m, 1H), 2,97 (td, 1H), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,15-2,49 (m, 4H), 1,56-1,70 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 299,24 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +36,34 (c = 1, DCM). p.f. =: 136 °C-137 °C. Rendimiento: 71 % (polvo blanco).
4		(<i>R</i>)-(+)-2-(3-fluorofenilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7 <i>H</i>)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 7,52-7,64 (m, 2H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,30-7,41 (m, 1H), 4,12 (ddd, 1H), 3,95 (ddd, 1H), 3,82 (dddd, 1H), 3,66-3,78 (m, 1H), 2,87-3,05 (m, 1H), 2,16-2,54 (m, 4H), 1,96-2,12 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 299,24 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +43,50 (c = 1, DCM). p.f. =: 179 °C-180 °C. Rendimiento: 79 % (polvo blanco).
5		(<i>R</i>)-(+)-2-(3,4-difluorofenil sulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7 <i>H</i>)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 7,48-7,70 (m, 2H), 7,3 (ddd, 1H), 4,12 (ddd, 1H), 3,93 (ddd, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 1H), 2,86-3,11 (m, 1H), 2,18-2,50 (m, 4H), 2,05 (dd, 1H), 1,49-1,67 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 317,22 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +39,60 (c = 1, DCM). p.f. =: 208 °C-209 °C. Rendimiento: 55 % (polvo blanco).
6		(<i>R</i>)-(+)-2-(o-tolilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7 <i>H</i>)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 7,91 (dd, 1H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 4,09 (ddd, 1H), 3,91 (ddd, 1H), 3,61-3,81 (m, 2H), 2,86-3,02 (m, 1H), 2,63 (ddd, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,33-2,46 (m, 3H), 2,13-2,31 (m, 1H), 1,50-1,69 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 295,20 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +32,62 (c = 1, DCM). p.f. =: 68 °C-70 °C. Rendimiento: 59 % (polvo blanco).
7		(<i>R</i>)-(+)-2-(<i>m</i> -tolilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7 <i>H</i>)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 7,49-7,60 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 4,2-4,17 (m, 1H), 3,93 (ddd, 1H), 3,80 (dddd, 1H), 3,67-3,80 (m, 1H), 2,84-3,10 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,15-2,49 (m, 4H), 1,99 (dd, 1H), 1,44-1,68 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 295,20 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +41,70 (c = 1, DCM). p.f. =: 133 °C-134 °C. Rendimiento: 71 % (polvo blanco).
8		(<i>R</i>)-(+)-2-(2-(trifluorometil)fenilsulfonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7 <i>H</i>)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 8,8-8,25 (m, 1H), 7,85-8,00 (m, 1H), 7,66-7,81 (m, 2H), 4,09 (ddd, 1H), 4,00 (ddd, 1H), 3,78 (dddd, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 2,88-3,05 (m, 1H), 2,71 (ddd, 1H), 2,48 (dd, 1H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,15-2,32 (m, 1H), 1,52-1,69 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 349,21 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +29,76 (c = 1, DCM). p.f. =: 157 °C-158 °C. Rendimiento: 69 % (polvo blanco).

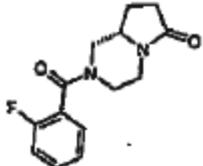
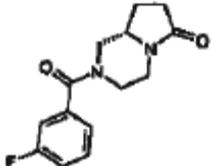
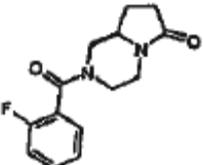
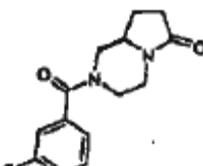
Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos y rendimiento
9		(<i>R</i>)-(+)-2-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)hexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(7 <i>H</i>)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 8,00-8,05 (m, 1H), 7,93-8,00 (m, 1H), 7,87-7,93 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 4,12 (ddd, 1H), 3,97 (ddd, 1H), 3,80-3,89 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 1H), 2,90-3,06 (m, 1H), 2,18-2,51 (m, 4H), 2,05 (dd, 1H), 1,49-1,66 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 349,21 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +40,08 (c = 1, DCM). p.f. =: 172 °C-174 °C. Rendimiento: 72 % (polvo blanco).
10		(<i>R</i>)-(+)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)hexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(7 <i>H</i>)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 7,90 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 4,12 (ddd, 1H), 3,97 (ddd, 1H), 3,84 (dddd, 1H), 3,66-3,80 (m, 1H), 2,86-3,11 (m, 1H), 2,19-2,50 (m, 4H), 2,05 (dd, 1H), 1,47-1,68 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 349,07 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +35,46 (c = 1, DCM). p.f. =: 226 °C-227 °C. Rendimiento: 72 % (polvo blanco).
11		(<i>R</i>)-2-(6-oxohexahidropirroló[1,2-a]pirazin-2(1 <i>H</i>)-ilsulfonil)benzonitrilo	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 8,5-8,13 (m, 1H), 7,88-7,95 (m, 1H), 7,68-7,84 (m, 2H), 4,05-4,21 (m, 2H), 3,80-3,89 (m, 1H), 3,74-3,80 (m, 1H), 2,97 (td, 1H), 2,66 (td, 1H), 2,35-2,53 (m, 3H), 2,17-2,35 (m, 1H), 1,57-1,70 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 306,2 (MH ⁺). p.f. =: 198 °C-199 °C. Rendimiento: 30 % (polvo blanco).
12		(<i>R</i>)-3-(6-oxohexahidropirroló[1,2-a]pirazin-2(1 <i>H</i>)-ilsulfonil)benzonitrilo	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 8,06 (t, 1H), 7,99 (ddd, 1H), 7,88-7,95 (m, 1H), 7,65-7,77 (m, 1H), 4,6-4,19 (m, 1H), 3,97 (ddd, 1H), 3,83 (dddd, 1H), 3,67-3,80 (m, 1H), 2,91-3,07 (m, 1H), 2,19-2,51 (m, 4H), 2,07 (dd, 1H), 1,51-1,67 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 306,2 (MH ⁺). p.f. =: 180 °C-181 °C. Rendimiento: 46 % (polvo blanco).
13		(<i>R</i>)-(+)-4-(6-oxohexahidropirroló[1,2-a]pirazin-2(1 <i>H</i>)-ilsulfonil)benzonitrilo	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 7,78-7,94 (m, 4H), 4,2-4,20 (m, 1H), 3,94 (ddd, 1H), 3,77-3,88 (m, 1H), 3,64-3,77 (m, 1H), 2,85-3,05 (m, 1H), 2,15-2,48 (m, 4H), 2,05 (dd, 1H), 1,45-1,66 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 306,18 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +48,32 (c = 1, DCM). p.f. =: 242 °C-243 °C. Rendimiento: 61 % (polvo blanco).
14		(<i>R</i>)-2-(2-metoxifenil sulfonil)hexahidropirroló[1,2-a]pirazin-6(7 <i>H</i>)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): 7,75 (dd, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,10 (dt, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,46-3,60 (m, 1H), 2,66-2,82 (m, 1H), 2,42-2,56 (m, 1H), 2,29-2,42 (m, 1H), 2,00-2,29 (m, 3H), 1,41-1,62 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 311,06 (MH ⁺). Rendimiento: 65 % (polvo blanco).

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos y rendimiento
15		(<i>R</i>)-2-(3-metoxifenil sulfonyl) hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7 <i>H</i>)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): 7,57 (dd, 1H), 7,24-7,37 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 1H), 3,85 (s, 3 H), 3,74-3,93 (m, 2H), 3,51-3,74 (m, 2H), 2,75-2,90 (m, 1H), 1,95-2,26 (m, 5 H), 1,43-1,65 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 311,10 (MH ⁺). p.f. =: 144 °C-145 °C. Rendimiento: 40 % (polvo blanco).

Ejemplos 16-19. Procedimiento general para la preparación de (*S*)- y (*R*)-2-(arilcarbonyl)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7*H*)-ona

5 A una solución de (*S*)-(-) o (*R*)-(+)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7*H*)-ona (compuestos de las Descripciones 5 o 10, respectivamente, 30 mg, 0,21 mmol) y TEA (25 mg, 0,25 mmol) en DCM (1 ml), se añadió una solución de cloruro de benzoilo (0,21 mmol) en DCM (0,5 ml) gota a gota a 0 °C. Tras agitar la solución a temperatura ambiente durante 4 horas, se eliminó el disolvente al vacío, se trató el residuo con agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Se trituró el producto bruto con *n*-Pr₂O y se filtró, dando el compuesto deseado en forma de un sólido. Los datos analíticos y los rendimientos para los Ejemplos 16-19 se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos analíticos y rendimientos para los ejemplos 16-19

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos y rendimiento
16		(<i>S</i>)-2-(2-fluorobenzoyl) hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7 <i>H</i>)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): 7,36-7,52 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,14 (ddd, 1H), 4,77-5,05 (m, 1H), 3,96-4,26 (m, 1H), 3,51-3,76 (m, 2H), 2,68-3,24 (m, 2H), 2,07-2,60 (m, 4H), 1,62-1,86 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 263,16 (MH ⁺). p.f. =: 123 °C-124 °C. Rendimiento: 68 % (polvo blanco)
17		(<i>S</i>)-2-(3-fluorobenzoyl) hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7 <i>H</i>)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): 7,44-7,57 (m, 1H), 7,18-7,35 (m, 3H), 3,92-4,25 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,50-3,65 (m, 1H), 2,61-2,94 (m, 3H), 2,21-2,35 (m, 2H), 2,00-2,21 (m, 1H), 1,44-1,69 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 263,09 (MH ⁺). p.f. =: 161 °C-162 °C. Rendimiento: 73 % (polvo blanco).
18		(<i>R</i>)-2-(2-fluorobenzoyl) hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7 <i>H</i>)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): 7,35-7,53 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,8-7,20 (m, 1H), 4,76-5,05 (m, 1H), 3,99-4,24 (m, 1H), 3,51-3,76 (m, 2H), 2,72-3,20 (m, 2H), 2,07-2,59 (m, 4H), 1,42-1,84 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 263,09 (MH ⁺). p.f. =: 123 °C-124 °C. Rendimiento: 69 % (polvo blanco).
19		(<i>R</i>)-2-(3-fluorobenzoyl) hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7 <i>H</i>)-ona	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): 7,46-7,56 (m, 1H), 7,20-7,33 (m, 3H), 3,89-4,21 (m, 2H), 3,76-3,88 (m, 1H), 3,50-3,66 (m, 1H), 2,62-2,95 (m, 3H), 2,21-2,35 (m, 2H), 2,3-2,21 (m, 1H), 1,46-1,66 (m, 1H). EM (IEN Pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C): 263,16 (MH ⁺). p.f. =: 161 °C-162 °C. Rendimiento: 71 % (polvo blanco).

Métodos farmacológicos

Mediciones del umbral del dolor

- 5 En todos los métodos, la sensibilidad mecánica en la pata se determinó usando el ensayo de presión en la pata o la prueba de incapacidad.

10 El ensayo de presión en la pata utiliza un aparato Randall & Selitto, que ejerce una fuerza que aumenta a una tasa constante (32 g/s). Se evaluó el estímulo con el que las ratas retiraron la pata antes y en diferentes momentos después del tratamiento. Los resultados representan la media de los umbrales mecánicos expresados en gramos. Para evitar cualquier posible daño en la pata de los animales, la máxima fuerza aplicada se fijó en 240 g.

15 El ensayo de incapacidad utiliza un evaluador de la incapacidad que proporciona una evaluación automática de la potencia anti-hiperalgésica mediante la medición de la distribución del peso sobre las dos patas traseras de los animales ensayados. La fuerza ejercida por cada extremidad (medida en gramos) se promedia durante un período seleccionable por el usuario, indicando de este modo cualquier tendencia a que el animal desplace su peso de un lado a otro, proporcionando así una medición cuantitativa de incapacidad.

1. Neuropatía inducida por la quimioterapia

20 Se induce la neuropatía periférica mediante la administración repetida de vincristina, paclitaxel u oxaliplatino a ratas Sprague-Dawley macho adultas (150-200 g, proveedor Harlan).

Se usaron los siguientes protocolos, respectivamente:

- 25
- Vincristina: el fármaco se inyectó por vía intravenosa a una dosis de 150 µg/kg. El tratamiento se realizó cada 2 días, 5 veces, hasta alcanzar una dosis acumulada de 750 µg/kg. Se realizó el ensayo de presión en la pata 4 días después de la última inyección (Marchand F. *et al.*, 2003, *Brain Res.* 980:117-120).
 - 30 • Paclitaxel: se indujo una neuropatía por paclitaxel (PCT) mediante la administración intraperitoneal de 0,5 mg/kg una vez al día, en los días 1, 3, 5 y 8. La dosis de paclitaxel acumulada fue de 2 mg/kg. Se realizó el ensayo farmacológico 14-18 días después de la última inyección de paclitaxel (Polomano R. C. *et al.* 2001, *Pain* 94:293-304).
 - 35 • Oxaliplatino: se inyectaron 2,4 mg/kg por vía intraperitoneal durante 5 días consecutivos seguidos de 2 días de suspensión (un ciclo). Se realizó un total de 3 ciclos, hasta alcanzar una dosis acumulada de 36 mg/kg (Cavaletti G. 2001, *Eur. J. Cancer* 37:2457-2463). El ensayo se realizó 48 h después de la última inyección de oxaliplatino.

2. Dolor osteoartítico

40 Se indujo osteoartritis mediante una sola administración de 2 mg (en un volumen de 25 µl) de yodoacetato monosódico (MIA) en la articulación de la rodilla izquierda de ratas anestesiadas (ratas Sprague Dawley macho adultas, 150-200 g, proveedor Harlan) (Fernihough J. 2004, *Pain* 112:83-93). Este tratamiento induce la degeneración progresiva de la articulación y el desarrollo de hiperalgesia, imitando a los niveles histológicos y de comportamiento observados en seres humanos. El ensayo farmacológico se realizó 7 días después del tratamiento.

3. Neuropatía inducida por agente antiviral

45 Se trataron ratas Sprague Dawley macho adultas (150-200 g, proveedor Harlan) por vía intravenosa con una sola administración de 25 mg/kg de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos ddC (2',3'-didesoxicidina) o d4T (2',3'-didehidro-3'-desoxitimidina). La administración de estos fármacos contra el VIH induce una notable respuesta alodínica ante un estímulo mecánico. La reducción máxima del umbral de presión en la pata se desarrolla entre el día 5 y el día 10 posterior a la inyección. El ensayo se realizó en el día 10.

4. Hiperalgesia inducida por estreptozotocina

55 La administración a roedores de la toxina pancreática estreptozotocina (STZ) induce hiperalgesia tanto mecánica como térmica, posiblemente mediante la imitación de la neuropatía diabética. Las ratas (ratas Sprague Dawley macho, 150-200 g, proveedor Harlan) recibieron una inyección intraperitoneal de 50 mg/kg de STZ y, 21 días después del tratamiento con la toxina, se ensayó la hiperalgesia mecánica en el ensayo de presión de la pata.

5. Hiperalgesia inducida por resiniferatoxina

65 La administración intraperitoneal a la rata de resiniferatoxina (RTX), un superagonista del receptor viniloide de tipo 1, agota rápidamente el neurotransmisor capsaicina de los terminales aferentes primarios. Este evento conduce a un daño neuronal que produce la disminución de la sensibilidad térmica y la hiperalgesia mecánica, imitando la neuralgia postherpética humana.

Las ratas (ratas Sprague Dawley adultas macho, 150-200 g, proveedor Harlan) recibieron una inyección intraperitoneal de 200 ug/kg de RTX y, tras 3 semanas, se evaluó la hiperalgesia mecánica en el ensayo de presión en la pata.

5 **Resultados**

1. **Neuropatía inducida por la quimioterapia**

10 Los efectos de los compuestos representativos de la invención en la hiperalgesia inducida por el paclitaxel se presentan en la Tabla 4. Los compuestos de la invención reducen significativamente la hiperalgesia mecánica medida con el ensayo de la presión en la pata.

Tabla 4

Efecto de los compuestos de la invención sobre la hiperalgesia inducida por paclitaxel en la rata (Ensayo de presión en la pata)

Tratamiento (dosis)	Umbral mecánico (g)			
	Antes del tratamiento	Después del tratamiento		
	Valor inicial	15 min	30 min	45 min
Solución salina + vehículo	59,0 ± 2,1	57,8 ± 2,9	60,2 ± 2,3	58,2 ± 2,1
PCT + solución salina	31,9 ± 2,6	28,6 ± 2,1	31,7 ± 2,3	30,6 ± 2,4
PCT + Ejemplo 3 (3 mg/kg i.v.)	32,5 ± 3,1	45,6 ± 3,9**	53,3 ± 2,7**	46,2 ± 3,3**
PCT + Ejemplo 4 (3 mg/kg i.v.)	31,9 ± 2,6	51,1 ± 2,4**	55,8 ± 2,4**	47,3 ± 2,9**
PCT + Ejemplo 6 (3 mg/kg i.v.)	31,9 ± 1,9	49,4 ± 3,0**	48,8 ± 2,8**	40,7 ± 2,2*
PCT + Ejemplo 7 (3 mg/kg i.v.)	29,3 ± 2,1	38,7 ± 2,2	47,6 ± 2,4*	36,4 ± 2,5
PCT + Ejemplo 8 (3 mg/kg i.v.)	30,6 ± 2,6	42,2 ± 3,0*	39,3 ± 3,2*	37,5 ± 3,2
PCT + Ejemplo 9 (3 mg/kg i.v.)	29,2 ± 2,9	41,6 ± 3,6*	44,5 ± 2,8**	42,9 ± 4,3*
PCT + Ejemplo 11 (3 mg/kg i.v.)	32,0 ± 2,1	45,3 ± 1,6**	50,7 ± 2,3**	48,4 ± 2,7**
PCT + Ejemplo 12 (3 mg/kg i.v.)	31,4 ± 2,5	39,8 ± 3,7	41,5 ± 3,8*	39,2 ± 4,4
PCT + Ejemplo 13 (1 mg/kg i.v.)	30,5 ± 2,2	35,6 ± 3,1	39,7 ± 2,4*	34,8 ± 3,3
PCT + Ejemplo 18 (3 mg/kg i.v.)	31,3 ± 2,5	41,4 ± 2,3*	45,7 ± 3,5**	35,8 ± 3,0
PCT + Ejemplo 19 (3 mg/kg i.v.)	33,6 ± 2,8	40,9 ± 3,5	46,2 ± 4,3**	37,6 ± 4,3

Resultados de dos experimentos separados.
 Los resultados representan la media ± ETM de los umbrales mecánicos expresados en gramos.
 Cada valor representa la media de 6-8 ratas, excepto para la solución salina (15-24 ratas).
 * P < 0,05 y ** P < 0,01 en comparación con ratas tratadas con vehículo de paclitaxel.

15 En los modelos de hiperalgesia inducida por oxaliplatino y vincristina, los compuestos de la invención mostraron actividad en el intervalo de 0,3 a 10 mg/kg por vía oral.

2. **Dolor osteoartítico**

20 Los efectos de los compuestos representativos de la invención en la hiperalgesia inducida por MIA se presentan en las Tablas 5 y 6. Los compuestos de la invención redujeron significativamente la hiperalgesia mecánica medida bien con el ensayo de presión en la pata (Tabla 5) o el ensayo de incapacidad (Tabla 6).

Tabla 5

Efecto de los compuestos de la invención sobre la hiperalgesia inducida por MIA en la rata (Ensayo de presión en la pata)

Tratamiento (dosis)	Umbral mecánico (g)			
	Antes del tratamiento	Después del tratamiento		
	Valor inicial	15 min	30 min	45 min
Solución salina + vehículo	60,4 ± 3,1	58,5 ± 2,4	61,9 ± 3,3	63,0 ± 4,6
MIA + vehículo	20,8 ± 2,3	21,5 ± 2,3	23,5 ± 2,0	25,2 ± 3,4
MIA + Ejemplo 3 (3 mg/kg i.v.)	21,9 ± 1,9	61,3 ± 3,0**	58,1 ± 3,7**	49,2 ± 4,1**

Efecto de los compuestos de la invención sobre la hiperalgesia inducida por MIA en la rata (Ensayo de presión en la pata)				
Tratamiento (dosis)	Umbral mecánico (g)			
	Antes del tratamiento	Después del tratamiento		
	Valor inicial	15 min	30 min	45 min
MIA + Ejemplo 4 (3 mg/kg i.v.)	23,1 ± 2,5	41,4 ± 3,1**	53,0 ± 3,5**	42,6 ± 3,2**
MIA + Ejemplo 8 (3 mg/kg i.v.)	22,6 ± 2,0	59,4 ± 1,6**	63,8 ± 2,6**	50,2 ± 3,7**

Los resultados representan la media ± ETM de los umbrales mecánicos expresados en gramos.
Cada valor representa la media de 6 ratas.
* P < 0,05 y ** P < 0,01 en comparación con ratas tratadas con vehículo de MIA.

Tabla 6

Efecto de los compuestos de la invención sobre la hiperalgesia inducida por MIA en la rata (Ensayo de incapacidad)				
Tratamiento (dosis)	Umbral mecánico (g)			
	Antes del tratamiento	Después del tratamiento		
	Valor inicial	15 min	30 min	45 min
Solución salina + vehículo	110,1 ± 6,3	106,3 ± 8,7	116,3 ± 9,3	103,8 ± 9,6
MIA + vehículo	46,7 ± 8,5	43,7 ± 9,2	42,9 ± 7,3	39,0 ± 7,6
MIA + Ejemplo 3 (3 mg/kg i.v.)	41,8 ± 6,0	106,9 ± 7,3**	112,1 ± 8,5**	81,8 ± 6,6**
MIA + Ejemplo 4 (3 mg/kg i.v.)	41,4 ± 5,8	90,1 ± 8,2**	96,2 ± 7,5**	72,5 ± 7,2**
MIA + Ejemplo 8 (3 mg/kg i.v.)	40,4 ± 8,2	119,0 ± 7,5**	113,5 ± 6,6**	72,9 ± 6,3**

Los resultados representan la media ± ETM de los umbrales mecánicos expresados en gramos de la pata derecha.
Cada valor representa la media de 6 ratas.
* P < 0,05 y ** P < 0,01 en comparación con ratas tratadas con vehículo de MIA.

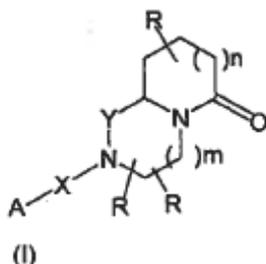
3. Otros modelos de dolor crónico

5

En los otros modelos de dolor crónico, los compuestos de la invención mostraron actividad en el intervalo de 0,3 a 10 mg/kg por vía oral

REIVINDICACIONES

1. Compuestos para su uso en el tratamiento del dolor crónico producido como consecuencia de inflamación o neuropatía, de fórmula general (I)



5 en la que:

los grupos R son, de manera independiente, H;

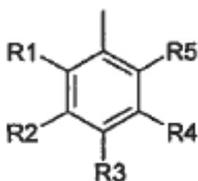
Y es CH₂;

10 X es C=O, SO₂;

m es 1;

n es 0;

A es un grupo de fórmula:



15 en la que:

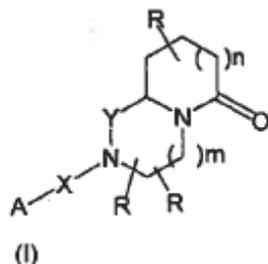
uno o dos grupos de entre R1, R2, R3, R4, R5 están seleccionados de entre hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o metilo, metoxi, mientras que el resto de sustituyentes de A representan hidrógeno.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados de entre:

- 20 (S)-(-)-2-(2-fluorofenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 (S)-(-)-2-(3-fluorofenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 (R)-(+)-2-(2-fluorofenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 (R)-(+)-2-(3-fluorofenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 25 (R)-(+)-2-(3,4-difluorofenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 (R)-(+)-2-(*o*-tolilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 (R)-(+)-2-(*m*-tolilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 (R)-(+)-2-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 (R)-(+)-2-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 30 (R)-(+)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 (R)-2-(6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilsulfonil)benzocitrilo;
 (R)-3-(6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilsulfonil)benzocitrilo;
 (R)-(+)-4-(6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilsulfonil)benzocitrilo;
 (R)-2-(2-metoxifenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 35 (R)-2-(3-metoxifenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 (S)-2-(2-fluorobenzoil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 (S)-2-(3-fluorobenzoil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 (R)-2-(2-fluorobenzoil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;
 (R)-2-(3-fluorobenzoil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona.

40 3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde dicho dolor crónico tiene lugar en un paciente que padece diabetes, herpes, dolor causado por agentes quimioterapéuticos, antibacterianos o antivirales, osteoartritis.

4. Compuestos de fórmula (I)



en la que:

5

los grupos R son, de manera independiente, H;

Y es CH₂;

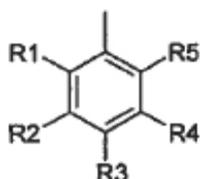
X es C=O, SO₂;

m es 1;

10

n es 0;

A es un grupo de fórmula:



en la que:

15

uno o dos grupos de entre R1, R2, R3, R4, R5 están seleccionados de entre hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o metilo, metoxi, mientras que el resto de sustituyentes de A representan hidrógeno, con la condición de que cuando, simultáneamente, X sea C=O o SO₂ y R1, R2, R4 y R5 sean todos hidrógeno, entonces R3 no sea H, F, Cl, OCH₃, CH₃.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, seleccionados de entre:

20

(S)-(-)-2-(2-fluorofenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(S)-(-)-2-(3-fluorofenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(R)-(+)-2-(2-fluorofenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(R)-(+)-2-(3-fluorofenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

25

(R)-(+)-2-(3,4-difluorofenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(R)-(+)-2-(o-tolilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(R)-(+)-2-(m-tolilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(R)-(+)-2-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(R)-(+)-2-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

30

(R)-(+)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(R)-2-(6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilsulfonil)benzonitrilo;

(R)-3-(6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilsulfonil)benzonitrilo;

(R)-(+)-4-(6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilsulfonil)benzonitrilo;

(R)-2-(2-metoxifenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

35

(R)-2-(3-metoxifenilsulfonil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(S)-2-(2-fluorobenzoil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(S)-2-(3-fluorobenzoil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(R)-2-(2-fluorobenzoil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(R)-2-(3-fluorobenzoil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona.

40

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, para su uso en terapia.

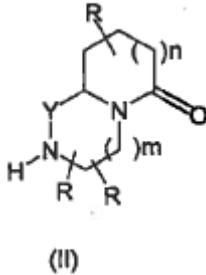
7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en presencia de aditivos farmacéuticamente aceptables.

45

8. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además un fármaco seleccionado de entre agentes quimioterapéuticos, antibacterianos, antivirales, analgésicos.

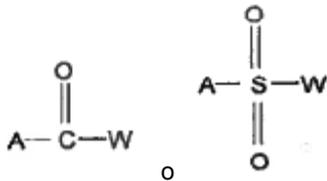
50

9 Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según lo descrito en la reivindicación 4, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



en la que R, Y, m, n son como se han definido en la reivindicación 4, con un compuesto que porta el resto A-X, en el que A y X son como se han definido en la reivindicación 4.

- 5 10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 9, para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que X es C=O o SO₂, en el que el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar, respectivamente, con un compuesto de fórmula:



- 10 donde A es como se ha definido en la reivindicación 4, y W es halógeno.

11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, para la preparación de dicho compuesto de fórmula (I) a partir de dicho compuesto de fórmula (II), donde en ambas fórmulas (I) y (II): n es 0, Y es CH₂, y R y m son como se han definido en la reivindicación 4, en el que dicho compuesto de fórmula (II) se ha preparado de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

