

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 416**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 3/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2012 E 12701164 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2665729**

54 Título: **Derivados de piperazina como bloqueadores de los canales de calcio Ca_v2.2**

30 Prioridad:

19.01.2011 US 201161434000 P

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

20.07.2015

73 Titular/es:

**CONVERGENCE PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)
90 High Holborn
London WC1V 6XX, GB**

72 Inventor/es:

**NORTON, DAVID;
ANDREOTTI, DANIELE;
WARD, SIMON E;
PROFETA, ROBERTO;
SPADA, SIMONE y
PRICE, HELEN SUSANNE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 541 416 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 piperazina como bloqueadores de los canales de calcio $Ca_v2.2$

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de piperazina; a procesos para su preparación; a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos; y a los compuestos para su uso en terapia para tratar enfermedades para las que el bloqueo de los canales de calcio $Ca_v2.2$ es beneficioso, por ejemplo, para tratar el dolor.

Antecedentes de la invención

10 Los canales de calcio regulados por voltaje $Ca_v2.2$ (tipo N) presinápticos del asta posterior de la médula espinal modulan la liberación de neurotransmisores pronociceptivos clave tales como el glutamato, la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), lo que indica el posible uso terapéutico de los bloqueadores de los canales de calcio $Ca_v2.2$ como analgésicos.

15 Las ω -conotoxinas peptídicas, aisladas del veneno de los caracoles cono, han mostrado ser selectivas para los canales de calcio $Ca_v2.2$ y poder bloquear la liberación de SP en la médula espinal (Smith *et al.* (2002) *Pain*, 96: 119-127). Además, han mostrado ser antinociceptivas en modelos animales de dolor crónico tras la administración intratecal (Bowersox *et al.* (1996) *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 279: 1243-1249; Smith *et al.* (2002) véase referencia anterior), y han mostrado ser analgésicos eficaces en uso clínico, en particular, en el tratamiento del dolor neuropático (Brose *et al.* (1997) *Clinical Journal of Pain*, 13: 256-259).

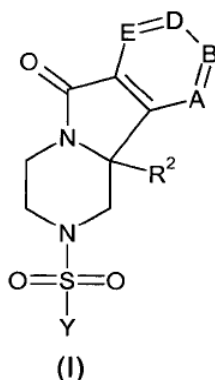
20 Winquist *et al.* han demostrado que los canales $Ca_v2.2$ pueden ofrecer el potencial de reducir la señalización neuronal, tratando así trastornos tales como el dolor. Sin embargo, los problemas de efectos secundarios pueden afectar al éxito de dicha metodología (Winquist *et al.* (2005) *Biochemical Pharmacology*, 70: 489-499). Se ha publicado una serie de artículos sobre el efecto de los inhibidores naturales de los canales $Ca_v2.2$ (véase, Bowersox *et al.* (1996) *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 279(3):1243-1249; Scott *et al.* (2002) *European Journal of Pharmacology* 451(3):279-286). Además, se han publicado varios artículos sobre la caracterización fenotípica de ratones transgénicos que carecen del gen de $Ca_v2.2$ (véase, Saegusa *et al.* (2001) *EMBO J.* 20(10):2349-2356; Kim *et al.* (2001) *Mol. Cell Neurosci.* 18(2):235-245). Dichos artículos apoyan la posición de que la inhibición tónica de $Ca_v2.2$ puede producir efectos secundarios cardiovasculares (hipotensión) y en el SNC (sedación) a concentraciones terapéuticas.

30 Debido a estas desventajas de los inhibidores de $Ca_v2.2$ tónicos, el objeto de la invención es proporcionar una clase alternativa de antagonistas de $Ca_v2.2$: un bloqueador de $Ca_v2.2$ dependiente del estado o del uso que tenga el potencial de inhibir selectivamente canales muy activos que contribuyen a la fisiopatología del dolor crónico a la vez que reservan las contribuciones de $Ca_v2.2$ a niveles fisiológicos más amplios de actividad en el sistema nervioso central y periférico. Por lo tanto, el objeto de la invención es identificar nuevos compuestos para su uso en terapia, que bloqueen los canales de calcio $Ca_v2.2$ en condiciones de excitabilidad neuronal aumentada, denominados
35 bloqueadores dependientes del uso, como ocurre en los síndromes de dolor crónico.

El documento WO 2007/028638 describe compuestos condensados y espirocíclicos que se pueden usar para tratar, prevenir o mejorar un trastorno sensible al bloqueo de los canales de calcio y, en particular, los canales de calcio de tipo N.

Compendio de la invención

40 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



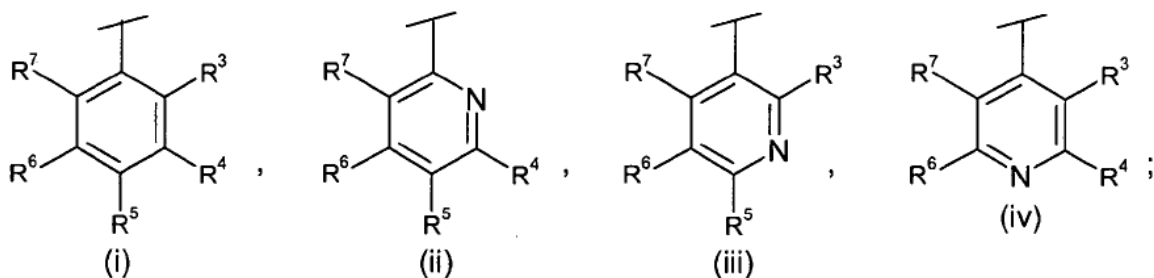
en la que

- 5 (a) A es N, B es CR^{1b}, D es CR^{1d} y E es CR^{1e}; o
 (b) B es N, A es CR^{1a}, D es CR^{1d} y E es CR^{1e}; o
 (c) D es N, A es CR^{1a}, B es CR^{1b} y E es CR^{1e}; o
 (d) E es N, A es CR^{1a}, B es CR^{1b} y D es CR^{1d};

R^{1a}, R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} se seleccionan, de manera independiente, entre H y alquilo C₁₋₄;

R² es H o alquilo C₁₋₄;

Y se selecciona entre:



- 10 R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan de manera independiente H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄, de modo que al menos 1 de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es un grupo distinto de H;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

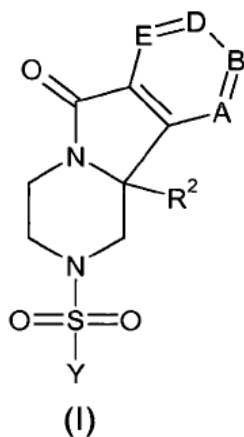
De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto como el definido en el primer aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en terapia.

- 15 De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto como el definido en el primer aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del dolor.

- 20 De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto como el definido en el primer aspecto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de formula (I):



en la que

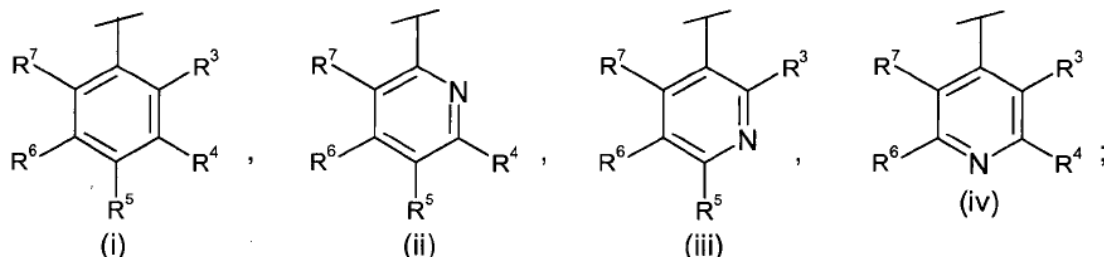
- 25 (a) A es N, B es CR^{1b}, D es CR^{1d} y E es CR^{1e}; o
 (b) B es N, A es CR^{1a}, D es CR^{1d} y E es CR^{1e}; o
 (c) D es N, A es CR^{1a}, B es CR^{1b} y E es CR^{1e}; o

(d) E es N, A es CR^{1a}, B es CR^{1b} y D es CR^{1d};

R^{1a}, R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} se seleccionan, de manera independiente, entre H y alquilo C₁₋₄;

R² es H o alquilo C₁₋₄;

Y se selecciona entre



R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan de manera independiente H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄, de modo que al menos 1 de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es un grupo distinto de H; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 El término "alquilo C₁₋₄", como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de alquilo C₁₋₄ incluyen metilo, etilo, *n*-propilo e isopropilo. A menos que se especifique una estructura en particular, el término "propilo" incluye todas las formas de cadena lineal y ramificada, por ejemplo, propilo incluye *n*-propilo e isopropilo.

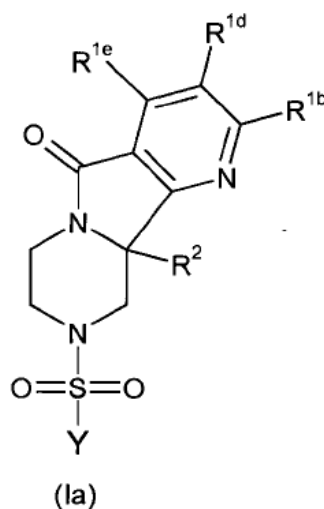
El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

15 El término "haloalquilo C₁₋₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ como se ha definido en el presente documento sustituido con uno o más grupos halógeno, por ejemplo, CF₃CF₂H o CF₃CH₂.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi C₁₋₄" (cuando se usa como un grupo o parte de un grupo) se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄, en el que alquilo C₁₋₄ es como se ha definido en el presente documento.

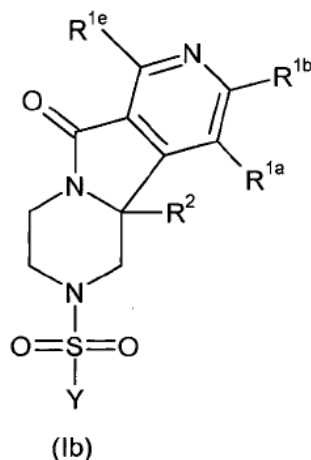
20 El término "haloalcoxi C₁₋₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₄, como se ha definido en el presente documento, sustituido con uno o más grupos halógeno, por ejemplo, -O-CF₃.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de formula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



25 en la que R² e Y se definen como en el primer aspecto, y R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} se seleccionan, de manera independiente, entre H y alquilo C₁₋₄. En una realización, R^{1d} y R^{1e} son H. En otra realización, R^{1d} y R^{1e} son H, R^{1b} es alquilo C₁₋₄, en particular, metilo, y R² es H. En otra realización, R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} son H. En otra realización, R^{1b}, R^{1d}, R^{1e} y R² son H. En otra realización, R^{1b}, R^{1d}, R^{1e} son H y R² es metilo. En otra realización, R^{1d} y R^{1e} son H, R^{1b} es alquilo C₁₋₄, en particular, metilo, y R² es metilo.

De acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de formula (Ib) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

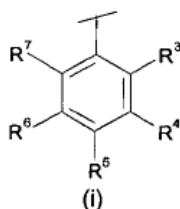


- 5 en la que R² e Y se definen como en el primer aspecto, y R^{1a}, R^{1b} y R^{1e} se seleccionan, de manera independiente, entre H y alquilo C₁₋₄. En una realización, R^{1a} y R^{1e} son H, R^{1b} es alquilo C₁₋₄, en particular, metilo, y R² es H. En otra realización, R^{1a} y R^{1b} son H, R^{1e} es alquilo C₁₋₄, en particular, metilo, y R² es H. En otra realización, R^{1a} y R^{1b} son H, R^{1e} es alquilo C₁₋₄, en particular, metilo, y R² es metilo.

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R^{1a}, R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} se seleccionan, de manera independiente, H y metilo.

- 10 En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R² es H o metilo. En una realización adicional, R² es H.

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, Y se refiere a (i)).



(en el presente documento)

- 15 En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R³ se selecciona entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄, ciano y haloalquilo C₁₋₄. En una realización adicional, R³ se selecciona entre H, metilo, ciano, trifluorometilo y cloro. En una realización adicional más, R³ se selecciona entre H o metilo.

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R⁴ se selecciona entre H, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄. En una realización adicional, R⁴ se selecciona entre H, ciano, metilo, trifluorometilo y trifluorometoxi. En una realización adicional más, R⁴ es H.

- 20 En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R⁵ se selecciona entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄. En una realización adicional, R⁵ se selecciona entre H, metoxi, etoxi, isopropiloxi, trifluorometilo, ciano, fluoro, trifluorometoxi, difluorometoxi, monofluorometoxi y metilo. En una realización adicional más, R⁵ se selecciona entre metoxi, isopropiloxi, trifluorometilo, ciano y difluorometoxi.

- 25 En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R⁶ se selecciona entre H, halógeno y alquilo C₁₋₄. En una realización adicional, R⁶ se selecciona entre H, cloro y metilo. En una realización adicional más, R⁶ es H.

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄. En una realización adicional, R⁷ se selecciona entre H, metilo y metoxi. En una realización adicional más, R⁷ se selecciona entre H o metilo.

- 30 En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, Y es (i); R³ se selecciona entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄, ciano y haloalquilo C₁₋₄; R⁴ se selecciona entre H, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; R⁵ se selecciona entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; R⁶ se selecciona entre

H, halógeno y alquilo C₁₋₄ y R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, Y es (i); R³ se selecciona entre H, metilo, ciano, trifluorometilo y cloro; R⁴ se selecciona entre H, ciano, metilo, trifluorometilo y trifluorometoxi; R⁵ se selecciona entre H, metoxi, etoxi, isopropiloxi, trifluorometilo, ciano, fluoro, trifluorometoxi, difluorometoxi, monofluorometoxi y metilo; R⁶ se selecciona entre H, cloro y metilo y R⁷ se selecciona entre H, metilo y metoxi.

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, Y es (i); R³ y R⁷ se seleccionan entre H o alquilo C₁₋₄ (tal como metilo); R⁴ y R⁶ son H; y R⁵ se selecciona entre alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi o isopropiloxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como trifluorometilo), ciano y haloalcoxi C₁₋₄ (tal como difluorometoxi).

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es alquilo C₁₋₄, R⁴ es H, R⁵ es haloalquilo C₁₋₄, R⁶ es H y R⁷ es H. En una realización adicional del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es metilo, R⁴ es H, R⁵ es trifluorometilo, R⁶ es H y R⁷ es H.

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es alquilo C₁₋₄, R⁴ es H, R⁵ es ciano, R⁶ es H y R⁷ es alquilo C₁₋₄. En una realización adicional del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es metilo, R⁴ es H, R⁵ es ciano, R⁶ es H y R⁷ es metilo.

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es alquilo C₁₋₄, R⁴ es H, R⁵ es ciano, R⁶ es H y R⁷ es H. En una realización adicional del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es metilo, R⁴ es H, R⁵ es ciano, R⁶ es H y R⁷ es H.

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es H, R⁴ es H, R⁵ es alcoxi C₁₋₄, R⁶ es H y R⁷ es H. En una realización adicional del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es H, R⁴ es H, R⁵ es isopropiloxi, R⁶ es H y R⁷ es H.

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es alquilo C₁₋₄, R⁴ es H, R⁵ es alcoxi C₁₋₄, R⁶ es H y R⁷ es alquilo C₁₋₄. En una realización adicional del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es metilo, R⁴ es H, R⁵ es metoxi, R⁶ es H y R⁷ es metilo.

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es H, R⁴ es H, R⁵ es haloalcoxi C₁₋₄, R⁶ es H y R⁷ es H. En una realización adicional del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es H, R⁴ es H, R⁵ es difluorometoxi, R⁶ es H y R⁷ es H.

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), R⁴ es H, R⁵ es haloalquilo C₁₋₄ (tal como trifluorometilo) o ciano, R⁶ es H y R⁷ es H.

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), R⁴ es H, R⁵ es ciano o alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), R⁶ es H y R⁷ es alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, R³ es H, R⁴ es H, R⁵ es alcoxi C₁₋₄ (tal como isopropiloxi) o haloalcoxi C₁₋₄ (tal como difluorometoxi), R⁶ es H y R⁷ es H.

En una realización del primer, segundo y tercer aspecto, un compuesto o una sal se selecciona entre los compuestos 1 a 203 desvelados en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Algunos compuestos como se definen del primer al tercer aspecto, en algunos casos, pueden formar sus sales de adición de ácido. Se apreciará que, para usarlos en medicina, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como sales, en cuyo caso las sales deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las sales preparadas a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluenosulfónico, y similares.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas a partir de ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, clorhídrico, sulfúrico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, *p*-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

Los expertos en la materia apreciarán que ciertos derivados protegidos de los compuestos definidos del primer al tercer aspecto, que se pueden preparar antes de una etapa de desprotección final, pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pero, en ciertos casos, se pueden administrar por vía oral o parenteral, y posteriormente metabolizarse en el organismo para formar compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto que sean farmacológicamente activos. Por lo tanto, dichos derivados se pueden describir como "profármacos". Los ejemplos de profármacos adecuados para los compuestos de la presente invención se describen en "Drugs of Today", Volumen 19, Número 9, 1983, pág. 499-538, y en "Topics in Chemistry", Capítulo 31, pág. 306-316, y en "Design of

Prodrugs" de H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1. Además, se apreciará por los expertos en la materia que ciertos restos, conocidos por los expertos en la materia como "pro-restos", por ejemplo, según lo descrito por H. Bundgaard en "Design of Prodrugs", se pueden disponer en funcionalidades apropiadas cuando dichas funcionalidades están presentes dentro de los compuestos definidos del primer al tercer aspecto.

- 5 Se apreciará que algunos compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto, o sus sales, pueden existir como solvatos, tal como hidratos. Cuando existen solvatos, la presente invención incluye dentro de su alcance los solvatos estequiométricos y no estequiométricos.

Se apreciará que algunos compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto, o sus sales, pueden existir en más de una forma polimórfica. La invención se extiende a la totalidad de dichas formas bien en una forma polimórfica pura o cuando están mezcladas con cualquier otro material, tal como otra forma polimórfica.

Algunos compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, diastereoisómeros y enantiómeros), y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a mezclas de las mismas, incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas se pueden separar entre sí mediante métodos habituales, o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualquier forma tautomérica y sus mezclas.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto, salvo 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 el número másico que se encuentra más comúnmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C y ^{18}F .

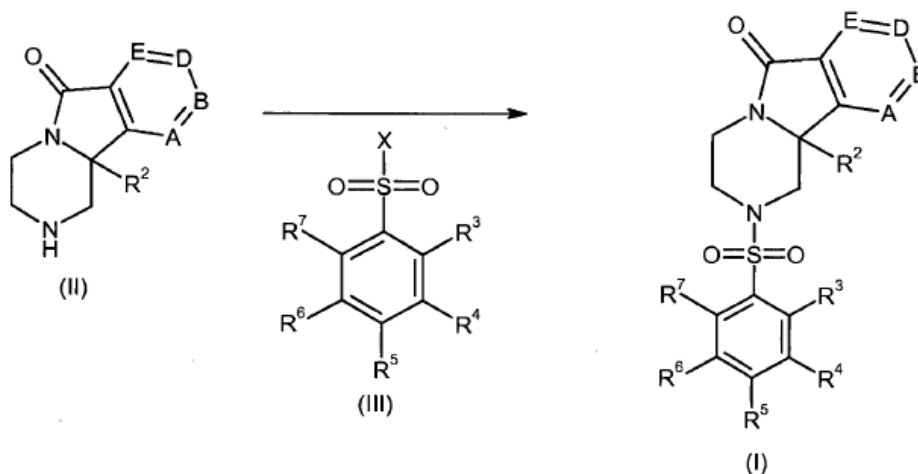
Los compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto y las sales de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren, en particular, los isótopos tritados es decir, de ^3H y de carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en la PET (tomografía por emisión de positrones). La PET es útil en la formación de imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas gracias a la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. En general, los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos y los siguientes de la presente invención se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos desvelados en los esquemas y/o en los ejemplos que se presentan a continuación, sustituyendo un reactivo marcado con isótopo por un reactivo no marcado con isótopo fácilmente disponible. En una realización, los compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto o sus sales no están marcados con isótopos.

A lo largo de la memoria descriptiva, las formulas generales se designan con número romanos (I), (II), (III), (IV), etc. Los subconjuntos de estas fórmulas generales se definen como (Ia), (Ib), (Ic), etc. (IVa), (IVb), (IVc), etc.

Los compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto se pueden preparar como se expone en los siguientes esquemas y en los ejemplos. Los siguientes procesos forman otro aspecto de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 1:

40 **Esquema 1**

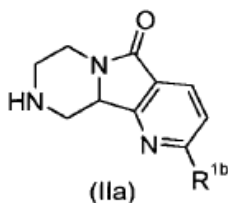


en el que A, B, D, E, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen en el primer aspecto y X es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno, por ejemplo, cloro.

- 5 Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base adecuada, por ejemplo, DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como DCM, a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente.

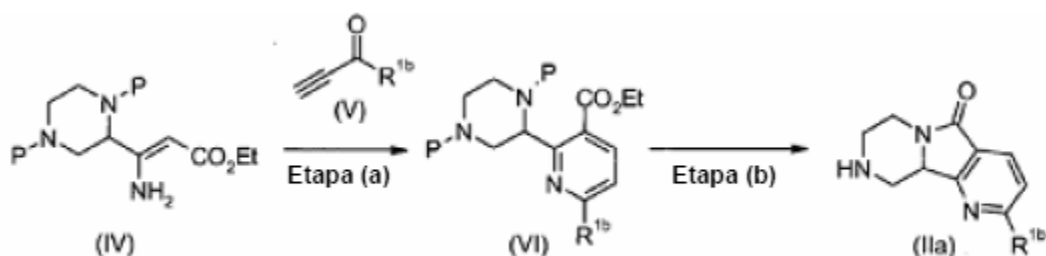
Los compuestos de fórmula (III) bien se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar como se desvela en el presente documento o de acuerdo con métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (IIa):



- 10 en la que R^{1b} es como se define en el primer aspecto, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2:

Esquema 2



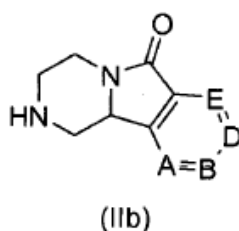
en el que R^{1b} es como se define en el primer aspecto y P es un grupo protector adecuado tal como *t*-butoxicarbonilo (BOC).

- 15 Etapa (a): el compuesto (IV) se hace reaccionar con un compuesto (V) en un disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno o etanol, a una temperatura adecuada tal como a temperatura de reflujo.

Etapa (b): eliminación del grupo protector P. En caso de que el grupo protector sea *t*-butoxicarbonilo (BOC), el compuesto (VI) se hace reaccionar con un ácido fuerte, por ejemplo, TFA, en un disolvente adecuado, por ejemplo, DCM, a una temperatura adecuada tal como a temperatura ambiente.

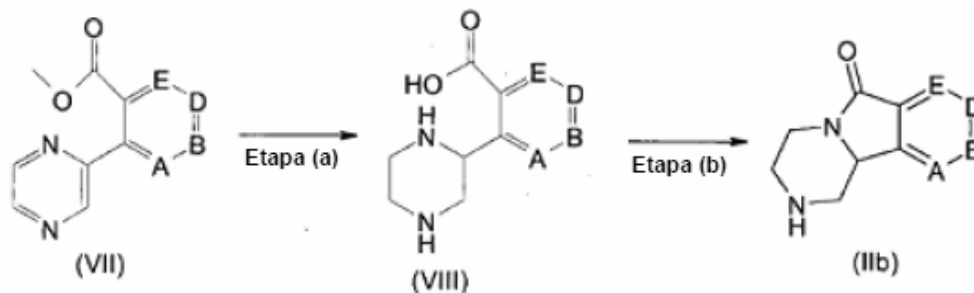
- 20 Los compuestos de fórmula (IV) y (V) se pueden preparar como se ilustra en el apartado experimental o de acuerdo con métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (IIb):



- 25 en la que A, B, D y E son como se definen en el primer aspecto, también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 3:

Esquema 3



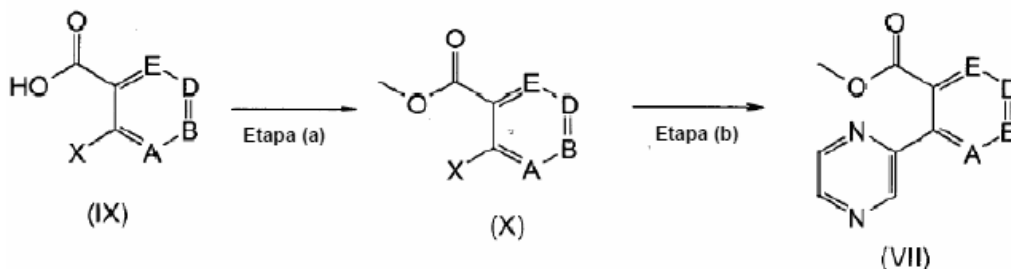
en el que A, B, D y E son como se definen en el primer aspecto.

La etapa (a) comprende dos etapas:

- 5 Etapa (a1): hidrólisis del grupo éster usando un reactivo adecuado tal como hidróxido de litio en una mezcla de disolventes adecuados tales como metanol y agua a una temperatura adecuada tal como a 80 °C.
- Etapa (a2): reducción del anillo de pirazina mediante la reacción bajo una presión positiva de hidrógeno, tal como a 300 kPa (3 bar), con un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como metanol.
- 10 Etapa (b): se agita un compuesto de fórmula (VIII) en condiciones ácidas en un disolvente adecuado, por ejemplo, etanol, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente en presencia de un agente de metilación adecuado tal como TMS-diazometano.

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 4:

Esquema 4



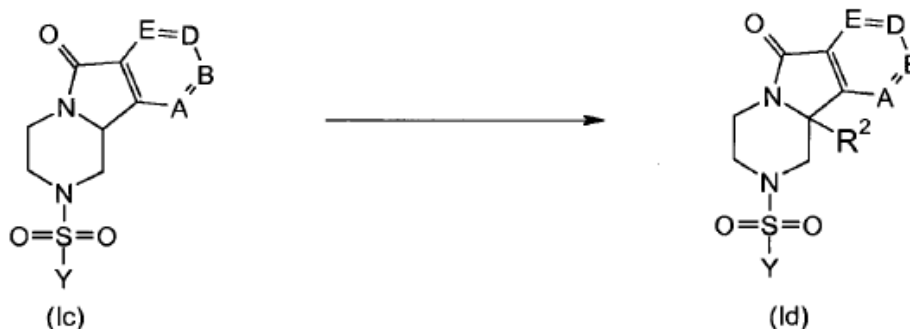
- 15 en el que A, B, D y E son como se definen en el primer aspecto, y X es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno, por ejemplo, cloro o bromo.

- Etapa (a): se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con un agente de metilación adecuado, tal como TMS-diazometano en un disolvente adecuado, por ejemplo, DCM, y a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente.
- 20

Etapa (b): se hace reaccionar un compuesto de fórmula (X) con 2-(tributylestannil)pirazina en un disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno, a una temperatura adecuada tal como a 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0).

- Los compuestos de fórmula (IX) bien se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos.
- 25

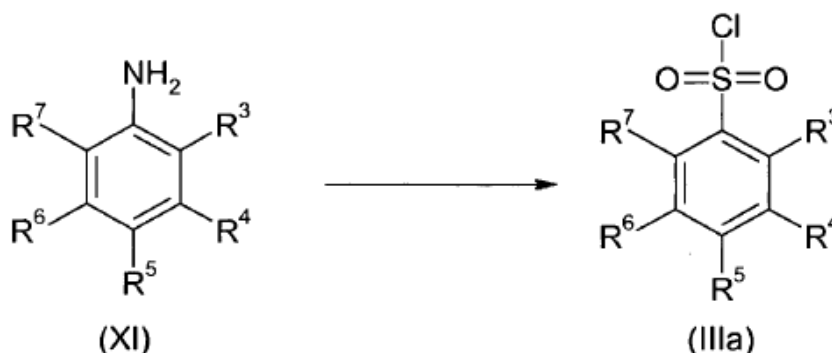
Los compuestos de fórmula (Id) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 5:

Esquema 5

en el que A, B, D, E, R² e Y son como se definen en el primer aspecto.

- 5 Se trata un compuesto de fórmula (Ic) con una base adecuada, tal como LiHMDS, a una temperatura adecuada, por ejemplo a -78 °C, en un disolvente adecuado tal como THF, y después se hace reaccionar con yoduro de metilo, y la mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente Esquema 6.

Esquema 6

- 10 en el que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen en el primer aspecto.

En la reacción anterior, se disuelve el compuesto (XI) en ácido acético y ácido sulfúrico concentrado, y se enfría la solución hasta aproximadamente 0 °C. A continuación, se añade nitrito de sodio y se mantiene la mezcla de reacción fría antes de añadir una solución saturada de dióxido de azufre en ácido acético a la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10 °C.

- 15 Los compuestos de fórmula (XI) bien se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante métodos conocidos.

- Los compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto, o sus sales, se pueden usar para tratar enfermedades para las que el bloqueo de los canales de calcio Ca_v2.2 es beneficioso. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto, los compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto pueden ser útiles en el tratamiento o la profilaxis del dolor, incluyendo, dolor agudo, dolor crónico, dolor articular crónico, dolor musculoesquelético, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor asociado con el cáncer, dolor asociado con la migraña, cefalea tensional y cefaleas en racimo, dolor asociado con trastornos funcionales del intestino, dolor de espalda y de cuello, dolor asociado con torceduras y esguinces, dolor mantenido por el sistema simpático; miositis, dolor asociado con la gripe u otras infecciones virales tal como el resfriado común, dolor asociado con fiebre reumática, dolor asociado con isquemia miocárdica, dolor postoperatorio, quimioterapia del cáncer, dolor de cabeza, dolor de muelas y dismenorrea.

Las afecciones de "dolor articular crónico" incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil.

- 30 El "dolor asociado con trastornos funcionales del intestino" incluye dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome del intestino irritable.

Los síndromes de "dolor neuropático" incluyen: neuropatía diabética, ciática, lumbalgia inespecífica, neuralgia del trigémino, dolor de esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética,

5 neuralgia del trigémino y dolor como consecuencia de un traumatismo físico, amputación, síndrome del miembro fantasma, cirugía espinal, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones de dolor neuropático incluyen dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueo" (parestias y disestesias), mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática, térmica o al frío), aumento de sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío, mecánica), sensación de dolor continuada tras la eliminación del estímulo (hiperpatía) o ausencia de o deficiencia en vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

10 Las afecciones de "dolor inflamatorio" incluyen afecciones cutáneas (por ejemplo, quemaduras solares, quemaduras, eczema, dermatitis, soriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesiones agudas en el tejido ocular (por ejemplo, conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, neumopatía de los avicultores, enfermedad de pulmón del granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (EPOC); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastroesofágico); trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, miastenia gravis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren.

20 Los compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto también pueden ser útiles en el tratamiento o la profilaxis de trastornos que se pueden tratar y/o prevenir con agentes anticonvulsivos, tales como epilepsia, incluyendo la epilepsia postraumática, trastornos obsesivos compulsivos (TOC), trastornos bipolares, trastornos del sueño (incluyendo trastornos del ritmo circadiano, insomnio y narcolepsia), tics (por ejemplo, síndrome de Giles de la Tourette), ataxias, rigidez muscular (espasticidad) y disfunción de la articulación temporomandibular. El término "epilepsia" pretende incluir las siguientes convulsiones: convulsiones parciales simples, convulsiones parciales complejas, convulsiones generalizadas secundarias, convulsiones generalizadas, incluyendo crisis de ausencia, convulsiones mioclónicas, convulsiones clónicas, convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas y convulsiones atónicas.

Otra afección que se puede tratar potencialmente con los compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto es la espasticidad o la hipertonicidad muscular.

30 Se cree que los compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto son particularmente útiles para el tratamiento o la profilaxis del dolor, más en particular, del dolor neuropático, dolor inflamatorio y migraña, y epilepsia.

Por lo tanto, en una realización, la terapia es para el tratamiento o la profilaxis de cualquiera de los trastornos descritos en el presente documento, en particular, del dolor. En una realización particular, la terapia es para el tratamiento de cualquiera de los trastornos descritos en el presente documento, en particular, del dolor.

35 De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un uso de un compuesto como se define del primer al tercer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de cualquiera de los trastornos del presente documento, en particular, del dolor. Más particularmente, se proporciona un uso de un compuesto como se define del primer al tercer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de los trastornos del presente documento.

40 De acuerdo con otro aspecto, se proporcionan: los compuestos reivindicados para su uso en un método de tratamiento o profilaxis de cualquiera de los trastornos del presente documento, en particular, de dolor en seres humanos, cuyo método comprende la administración al ser humano en necesidad de dicho tratamiento o profilaxis, de una cantidad eficaz de un compuesto como se define del primer al tercer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" se refiere al tratamiento sintomático, y el término "profilaxis" pretende significar la prevención de síntomas en un sujeto ya aquejado o prevenir la recaída de síntomas en un sujeto aquejado, y no se limita a la prevención total de una enfermedad.

50 Para usar un compuesto como se define del primer al tercer aspecto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la profilaxis de seres humanos y otros mamíferos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica. Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define del primer al tercer aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, adaptada para su uso en medicina humana o veterinaria.

55 Para usar compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define del primer al tercer aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente

aceptable.

Cuando se usa en el tratamiento o la profilaxis del dolor, el compuesto como se define del primer al tercer aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede usar en combinación con otros medicamentos indicados como útiles en el tratamiento o la profilaxis del dolor de origen neuropático, incluyendo neuralgias, neuritis y dolor de espalda, y dolor inflamatorio incluyendo osteoartritis, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo, dolor de espalda y migraña. Dichos agentes terapéuticos incluyen, por ejemplo, inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa-2), tales como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, COX-189 o 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridazina (documento WO99/012930); inhibidores de 5-lipoxigenasa; AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) tales como diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; bisfosfonatos, antagonistas del receptor de leucotrienos; FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) tales como metotrexato; agonistas del receptor de adenosina A1; bloqueadores de canales de sodio, tales como lamotrigina; moduladores del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato), tales como antagonistas del receptor de glicina o memantina; ligandos para la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio regulados por voltaje, tales como gabapentina, pregabalina y solzira; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina; fármacos antiepilépticos estabilizadores neuronales; inhibidores de colinesterasa tales como galantamina; inhibidores de la absorción de monoaminérgicos tales como venlafaxina; analgésicos opiáceos; anestésicos locales; antagonistas de 5HT₁, tales como triptanos, por ejemplo, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán o rizatriptán; moduladores del receptor nicotínico de acetilcolina (nACh); moduladores del receptor de glutamato, por ejemplo, moduladores del subtipo NR2B; ligandos del receptor de EP₄; ligandos del receptor de EP₂; ligandos del receptor de EP₃; agonistas de EP₄ y agonistas de EP₂; antagonistas de EP₄; antagonistas de EP₂ y antagonistas de EP₃; ligandos del receptor de canabinoides; ligandos del receptor de bradiquinina; receptor vanilloide o ligandos del receptor de potencial transitorio (TRP); y ligandos del receptor purinérgico, incluyendo antagonistas en P2X₃, P2X_{2/3}, P2X₄, P2X₇ o P2X_{4/7}; agentes de apertura de canales KCNQ/Kv7, tales como retigabina; se desvelan inhibidores de COX-2 adicionales en las patentes de EE.UU. N° 5.474.995. US5.633.272; US5.466.823. US6.310.099 y US6.291.523; y en los documentos WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO97/14691, WO99/12930, WO00/26216, WO00/52008, WO00/38311, WO01/58881 y WO02/18374.

Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto como se define del primer al tercer aspecto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar mediante la mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y a presión atmosférica, normalmente se adapta a la administración oral, parenteral o rectal y como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o para infusión, o supositorios. En general, se prefieren las composiciones administrables por vía oral.

Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral pueden estar en una forma de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes de formación de comprimidos, disgregantes y agentes humectantes aceptables. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), conservantes, y si se desea, aromas o colorantes convencionales.

Para la administración parenteral, las formas de dosificación unitaria fluidas se preparan utilizando un compuesto de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración que se usen, bien se puede suspender o disolver en el vehículo. Al preparar soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y esterilizar por filtración antes de cargarlo en un vial o una ampolla adecuado y sellarlo. Ventajosamente, en el vehículo, se disuelven adyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes de tamponamiento. Para potenciar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargarla en el vial y eliminar el agua al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma forma, salvo que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no se puede llevar a cabo por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición al óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o un agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

La composición puede contener de 0,1 % a 99 % en peso, preferentemente de 10 % a 60 % en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto como se define del primer al tercer aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, usada en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos mencionados anteriormente, variará de la forma habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del que lo padece y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1.000 mg, de forma más adecuada de 20 a 600 mg, y dichas dosis unitarias se pueden administrar más de

una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día. Dicha terapia se puede prolongar durante una serie de semanas, meses, años o incluso durante toda la vida.

Un aspecto adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende de 0,05 a 1.000 mg de un compuesto como se define del primer al tercer aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y de 0 a 3 g, más adecuadamente de 0 a 2 g de al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

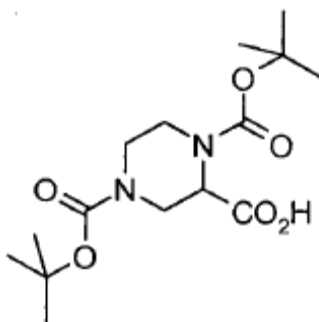
Abreviaturas:

Ar:	argón
ac.:	acuoso/a
dba:	dibencilidenacetona
DCM:	diclorometano
DIPEA:	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO:	dimetilsulfóxido
DPPF:	1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno
EDC:	hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EtOAc:	acetato de etilo
HATU:	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HBTU:	hexafluorofosfato de <i>O</i> -benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOBT:	hidroxibenzotriazol
iHex:	isohexano
LCMS:	cromatografía de líquidos con espectrometría de masas
MS:	espectrometría de masas
MeCN:	acetonitrilo
MDAP:	cromatografía de líquidos preparativa automática dirigida por masas
MeOH:	metanol
TA:	temperatura ambiente
sat.:	saturada
SCX:	cromatografía de intercambio catiónico fuerte
SPE:	extracción en fase sólida
SP4:	sistema automático de purificación Biotage-SP4®
THF:	tetrahidrofurano
TFA:	ácido trifluoroacético
TMS-diazometano:	(trimetilsilil)diazometano
Pd ₂ (dba) ₃ :	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
Pd(PPh ₃) ₄ :	tetraquis(trifenilfosfin)paladio
h:	hora/s
min:	minuto/s
Boc:	<i>t</i> -butoxicarbonilo
PdCl ₂ (dppf) ₃ :	(1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno)dicloropaladio (II)
API-ES:	ionización por electronebulización a presión atmosférica
eq:	equivalente
TLC:	cromatografía de capa fina
Tr:	tiempo de retención
DMAP:	4-dimetilaminopiridina
DCC:	diciclohexilcarbodiimida
VC:	volumen de columna
NMM:	<i>N</i> -metilmorfolina
LiHMDS:	bis(trimetilsilil)amida de litio

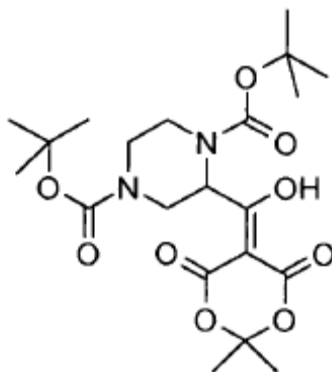
Ejemplos

A continuación, se describe la preparación de una serie de compuestos de apoyo como los definidos del primer al tercer aspecto.

- 10 En los siguientes procedimientos, detrás de cada material de partida, normalmente, se proporciona la referencia a un compuesto intermedio. Esto se proporciona simplemente para ayudar al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.

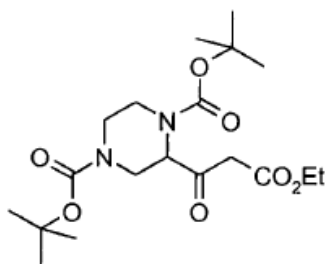
Compuesto intermedio 1: Ácido 1,4-bis[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-2-piperazincarboxílico

- 5 A una solución de dihidrocloruro de ácido 2-piperazincarboxílico (10 g) en metanol (500 ml) a 0 °C, se añadió trietilamina (28,8 ml) gota a gota mediante un embudo de goteo. Tras la adición, se agitó la solución durante 30 minutos y después se enfrió hasta 0 °C antes de la adición de dicarbonato de di-*tert*-butilo (27,4 ml). Se agitó la reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y después se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). Se lavó la fase orgánica con más agua (500 ml) y después con salmuera (300 ml) antes de secarla (Na₂SO₄), se filtró y se eliminó el disolvente al vacío, dando un aceite de 3 g, que se desechó. Se acidificó la capa acuosa a pH 2 con HCl 5 M y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 700 ml).
 10 Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se eliminó el disolvente al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (14,58 g). LCMS (pH bajo) Tr = 0,98 min: m/z (ES) 331 [M + H]⁺.

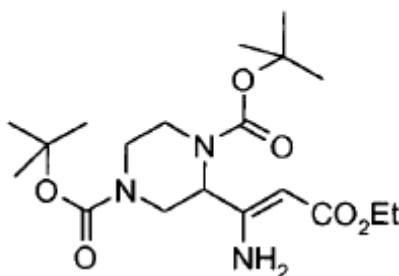
Compuesto intermedio 2: Bis(1,1-dimetiletil)2-[[2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden](hidroxi)metil]-1,4-piperazindicarboxilato

- 15 A una solución de ácido 1,4-bis[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-2-piperazincarboxílico (se puede preparar como se describe en el Compuesto intermedio 1; 14,58 g) en diclorometano (500 ml), se añadió DMAP (8,09 g) y luego DCC (13,66 g). Se agitó la reacción durante 15 minutos y luego se añadió 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (9,54 g) (ácido de Meldrum). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se formó un sólido que se separó por filtración, encontrándose el producto en el filtrado. Se lavó el filtrado con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml)
 20 antes de secarlo (Na₂SO₄), se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió el material en bruto de nuevo en DCM (500 ml) y se retiraron 50 ml, y se lavó esto con HCl 1 M (2 x 20 ml) antes de secar la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se eliminó el disolvente al vacío, dando el compuesto del título (1,16 g). Este proceso eliminó la impureza de DMAP. Se repitió el proceso con la solución de DCM restante, lavando con HCl 1 M (2 x 300 ml) antes de secar la solución (Na₂SO₄), se filtró y se eliminó el disolvente al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo (16,65 g).
 25

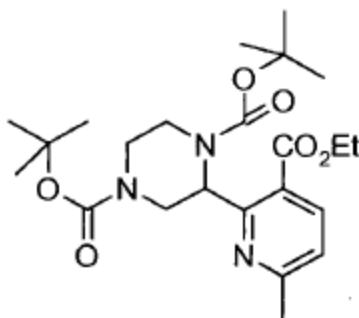
LCMS (pH bajo) Tr = 1,10 min: m/z (ES) 455 [M-H].

Compuesto intermedio 3: Bis(1,1-dimetiletil)-2-[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil]-1,4-piperazindicarboxilato

5 A una solución de bis(1,1-dimetiletil)2-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden)(hidroxi)metil]-1,4-piperazindicarboxilato (se puede preparar como se describe en el Compuesto intermedio 2; 8,32 g) en etanol (250 ml) en atmósfera de argón, enfriada hasta 0 °C, se añadió gota a gota una solución a 21 % de peso de etóxido de sodio (118 ml). Tras finalizar la adición, se calentó la reacción a reflujo durante 18 horas. Se evaporó la mezcla de reacción y se repartió el residuo entre 2 x acetato de etilo y agua. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron a través de una frita hidrófoba y, a continuación, se evaporaron hasta obtenerse un aceite naranja. Se hizo un intento de disolverlo en DCM para su purificación, pero se formó un sólido. Este se evaporó y después se trituró en éter. Se recogió el sólido color crema resultante por filtración, pero era una impureza. Se evaporaron los licores y después se purificaron mediante columna de sílice (SP4-40M), eluyendo con acetato de etilo a 0-40 % en iso-hexano durante 12 CV. Se combinaron las fracciones limpias y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3,40 g). LCMS (pH alto) Tr = 1,21 min: m/z (ES) 399 [M-H]⁻.

Compuesto intermedio 4: Bis(1,1-dimetiletil)2-[(1Z)-1-amino-3-(etiloxi)-3-oxo-1-propen-1-il]-1,4-piperazindicarboxilato

20 A una solución de bis(1,1-dimetiletil)-2-[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil]-1,4-piperazindicarboxilato (se puede preparar como se describe en el Compuesto intermedio 3; 7,2 g) en etanol (250 ml), se añadió acetato de amonio (6,93 g). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 7 horas y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción y después se repartió entre 2 x EtOAc y agua. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (7,40 g). LCMS (pH alto) Tr = 1,25 min: m/z (ES) no ion de masa [MH]⁺.

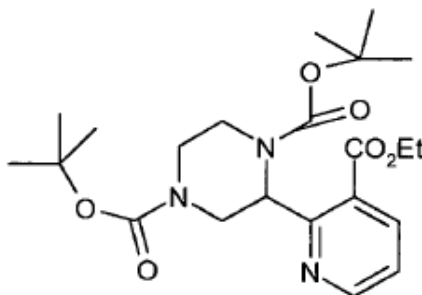
Compuesto intermedio 5: Bis(1,1-dimetiletil)2-[3-[(etiloxi)carbonil]-6-metil-2-piridinil]-1,4-piperazindicarboxilato

25 A una solución de bis(1,1-dimetiletil)2-[(1Z)-1-amino-3-(etiloxi)-3-oxo-1-propen-1-il]-1,4-piperazindicarboxilato (se

5 puede preparar como se describe en el Compuesto intermedio 4; 7,4 g) en etanol (300 ml), se añadió 3-butin-2-ona (3,15 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 20 horas. Se evaporó la mezcla de reacción y después se repartió entre 2 x EtOAc y agua. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron a través de una frita hidrófoba, y después se evaporaron hasta obtenerse un aceite marrón (8,54 g), que se purificó por columna de sílice (SP4-40M) eluyendo con acetato de etilo a 0-40 % en isohexano sobre 12CV. Las fracciones limpias se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (4,96 g).

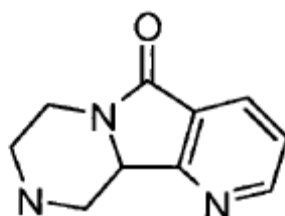
LCMS (pH alto) Tr = 1,41 min: m/z (ES) 450 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 6: di-*tert*-Butiléster de ácido 2-(3-etoxicarbonil-piridin-2-il)piperazin-1,4-dicarboxílico



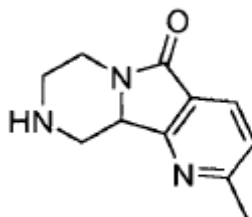
10 A una solución de bis(1,1-dimetiletil)2-[(1Z)-1-amino-3-(etiloxi)-3-oxo-1-propen-1-il]-1,4-piperazindicarboxilato (se puede preparar como se describe en el Compuesto intermedio 4; 500 mg) en tolueno (100 ml), se añadió propionaldehído (1,0 eq) a temperatura ambiente. Tras finalizar la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente y después se calentó hasta 90 °C. Se siguió la finalización de la reacción por TLC. La TLC
15 mostró la desaparición del material de partida en 5 h. Se eliminó el tolueno al vacío y después se diluyó el residuo con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 × 50 ml), seguida de solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío, obteniéndose 600 mg de producto bruto. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna sobre malla 100-200 de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo a 10 %-30 % en éter de petróleo como disolvente, lo que produjo el compuesto del título (200 mg). m/z (ES) 436 (M + H)⁺.

20 **Compuesto intermedio 7: 8,9,10,10a-tetrahidropirido[2', 3': 3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona**



25 A una solución de di-*tert*-butiléster de ácido 2-(3-etoxicarbonil-piridin-2-il)piperazin-1,4-dicarboxílico (se puede preparar como se describe en el Compuesto intermedio 6; 1,55 g) en DCM (100 ml), se añadió TFA (5,0 ml) a 0 °C y luego se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. La TLC mostró la desaparición del material de partida en 4 h. Se evaporó la mezcla de reacción por completo al vacío, dando 1,70 g de compuesto intermedio bruto. Se disolvió el compuesto intermedio bruto en metanol (100 ml), y después se añadió carbonato de potasio (4,0 eq). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La TLC mostró la desaparición del compuesto intermedio en 5 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, y se concentró el filtrado al vacío, obteniéndose 800 mg del producto bruto. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna sobre malla
30 100-200 de gel de sílice mediante el uso de metanol a 0 %-10 % en cloroformo como disolvente, lo que dio el compuesto del título (280 mg). RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz) δ: 8,77 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,39 (m, 1H) y 2,15 (t, 1H).

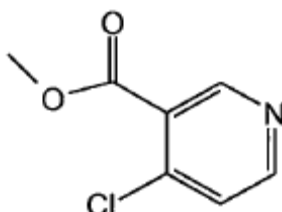
m/z (ES) 190 (M + H)⁺.

Compuesto intermedio 8: 2-Metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3': 3,4]pirrolo [1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

5 Se enfrió una solución de bis(1,1-dimetiletil)2-{3-[(etiloxi)carbonil]-6-metil-2-piridinil}-1,4-piperazindicarboxilato (se puede preparar como se describe en el Compuesto intermedio 5; 4,96 g) en diclorometano (200 ml) hasta 0 °C, y después se añadió TFA (20 ml, 260 mmol). Se dejó esta calentar hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante 4 horas. Se volvió a disolver la mezcla de reacción en DCM (100 ml), después se añadió TFA (10 ml) y se agitó todo a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se evaporó la mezcla de reacción por completo y se destiló azeotrópicamente con tolueno. Se disolvió esto en metanol (200 ml) y después se añadió carbonato de potasio (3,05 g), y se calentó la mezcla a reflujo durante 8 horas. Se evaporó el metanol y luego se repartió el residuo entre 10 EtOAc y agua. Se lavó la capa orgánica con agua y después con salmuera, se secó a través de una frita hidrófoba y luego se evaporó hasta obtenerse un aceite naranja (87 mg), que resultó ser impurezas.

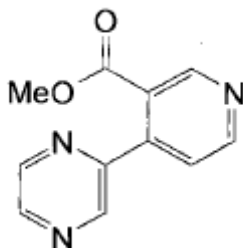
Se evaporó la fase acuosa al vacío, dando un residuo marrón. Se disolvió una pequeña porción del residuo marrón en MeOH y se cargó en un cartucho de 50 g de SCX, se purgó con MeOH y después se eluyó el compuesto con NH₃ 2 M en MeOH. Esto se evaporó hasta obtenerse un aceite marrón, que se identificó como el producto deseado. El resto del residuo también se pasó a través de 2 cartuchos SCX de 50 g, y se combinaron todas las fracciones 15 deseadas y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un aceite marrón (1,84 g).

LCMS (pH bajo) Tr = 0,32 min: m/z (ES) 204 [M + H]⁺.

Compuesto intermedio 9: 4-Cloro-3-piridincarboxilato de metilo

20 A una suspensión de ácido 4-cloro-3-piridincarboxílico (3,630 g) en diclorometano (20 ml) y metanol (8 ml) agitada bajo argón a 0 °C, se añadió TMS-diazometano 2 M en Et₂O (17,28 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporaron los disolventes al vacío y se añadió el producto bruto a una columna de gel de sílice, y se eluyó con ciclohexano/EtOAc = 7/3. La evaporación de las fracciones recogidas dio 2,7 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

25 LCMS (pH bajo) Tr = 0,65 min: m/z (ES) 172 + 174 [M + H]⁺.

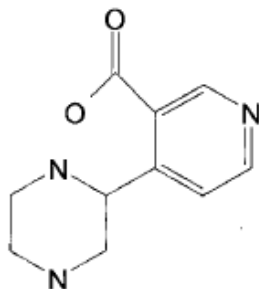
Compuesto intermedio 10: 4-(2-Pirazinil)-3-piridincarboxilato de metilo

A una solución de 4-cloro-3-piridincarboxilato de metilo (1.200 mg; se puede preparar como se describe en el Compuesto intermedio 18) y 2-(tributylestannanil)pirazina (3.000 mg) en tolueno (20 ml), se añadió

tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (808 mg) en tolueno (20 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 3 h. A continuación, se evaporó el disolvente al vacío, y se añadió el producto bruto a una columna de gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc/MeOH = 7/2,5/0,5. La evaporación de las fracciones recogidas dio 1 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

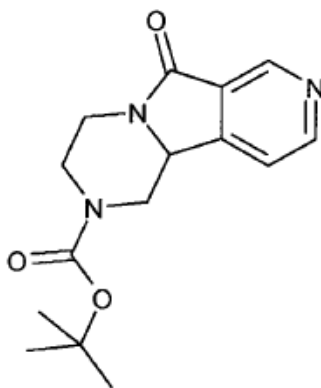
5 LCMS (pH bajo) Tr = 0,51 min: m/z (ES) 216 [M + H]⁺.

Compuesto intermedio 11: Ácido 4-(2-piperazinil)-3-piridincarboxílico



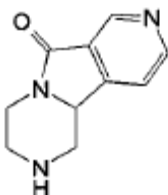
10 A una solución de 4-(2-pirazinil)-3-piridincarboxilato de metilo (400 mg; se puede preparar como se describe en el Compuesto intermedio 19) en metanol (20 ml) y agua (3 ml), se añadió LiOH (44,5 mg). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción para eliminar las sales inorgánicas y se evaporó al vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (20 ml), se añadió Pd/C (300 mg) y se colocó la mezcla de reacción bajo hidrógeno a 300 kPa (3 bar) durante 2 días. La reacción se controló por LCMS, que mostró la conversión completa del material de partida. A continuación, se filtró el catalizador por medio de un tapón de celite y se lavó el filtro con MeOH. A continuación, se evaporó el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en 25 ml de MeOH, dando una solución del compuesto del título, que se usó directamente en reacciones posteriores.

Compuesto intermedio 12: 1,1-dimetiletil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxilato



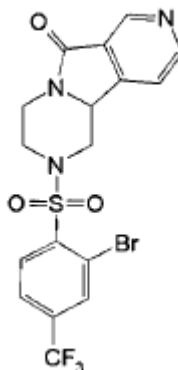
20 A 20 ml de la solución del Compuesto intermedio 20 en metanol, se añadió HCl (1 M en éter dietílico) hasta pH ~5; tras ello, se añadió TMS-diazometano 2 M en Et₂O (2 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se evaporó el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en THF y bicarbonato sódico acuoso. Se añadió Boc₂O (0,426 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y agua. Se aisló la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. Se añadió el producto en bruto a una columna de gel de sílice y se eluyó con CH₂Cl₂/MeOH = 95/5. La evaporación de las fracciones recogidas dio un residuo que se trituró con éter dietílico, dando el compuesto del título (43 mg).

25 LCMS (pH bajo) Tr = 0,70 min: m/z (ES) 290 [M + H]⁺.

Compuesto intermedio 13: 1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

5 A una solución de 1,1-dimetiletil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxilato (se puede preparar como en el Compuesto intermedio 21; 90 mg) en 1,4-dioxano (2 ml), se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (1.166 ml). Esto se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se evaporó la mezcla de reacción, dando el compuesto del título como la sal HCl en forma de un sólido blanco (91 mg).

LCMS (pH alto) Tr = 0,37 min: m/z (ES) 190 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 14: 2-[[2-Bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona (racémica)

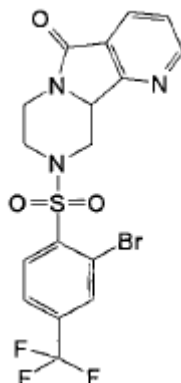
10

15 A una suspensión de 1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo [1,2-a]pirazin-6(2H)-ona (se puede preparar como en el Compuesto intermedio 22, 90 mg) en diclorometano (15 ml), se añadió DIPEA (0,415 ml). Esta se enfrió en un baño de hielo y, a esto, se añadió cloruro de 2-bromo-4-(trifluorometil)benzenosulfonylo (162 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio en una frita hidrófoba y luego se volvió a extraer con DCM. Se evaporaron las fases orgánicas combinadas, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo que se usó en la siguiente reacción (263 mg).

LCMS (pH bajo) Tr = 1,00 min: m/z (ES) 476 + 478 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 15: 9-[[2-Bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

20



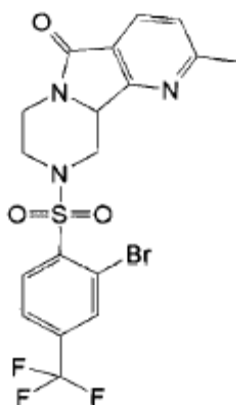
A una solución de 8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)ona (se puede preparar como en el

Compuesto intermedio 7, 130 mg) en DCM (5 ml), se añadió DIPEA (0,360 ml, 2,061 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió cloruro de 2-bromo-4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (233 mg).

5 Esto se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y solución saturada de bicarbonato sódico, y después se volvió a extraer la acuosa con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron a través de una frita hidrófoba y luego se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de una espuma naranja (266 mg).

LCMS (pH bajo) Tr = 1,05 min: m/z (ES) 476 + 478 [MH]⁺.

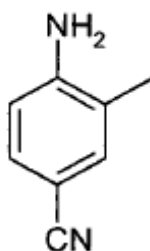
Compuesto intermedio 16: 9-[[2-Bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona



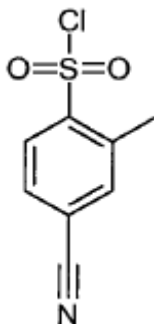
10 A la solución de 2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)ona (se puede preparar como se describe en el Compuesto intermedio 8; 100 mg) en diclorometano (3,5 ml), se añadió DIPEA (0,129 ml) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente, después se añadió cloruro de 2-bromo-4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (159 mg) a 0 °C, y después se retiró el baño de agua de hielo y se dejó agitar la
15 mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM (40 ml) y bicarbonato de sodio (20 ml). Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio (20 ml), HCl (2 x 20 ml) y agua (2 x 20 ml) y luego se secó usando separador de fases antes de eliminar el DCM al vacío, dando el compuesto del título (170 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

LCMS (pH bajo) Tr = 1,11 min: m/z (ES) 490 + 492 [MH]⁺.

20 **Compuesto intermedio 17: 4-Amino-3-metilbenzonitrilo**

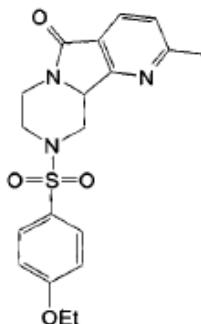


25 A una solución en *N*-metilpirrolidona (0,5 l) de 4-bromo-2-metil-anilina (40 g), se añadió cianuro de cobre (38,5 g). Se calentó la mezcla agitada hasta 200 °C durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y después se añadieron agua (1,9 l) y amoníaco (0,5 l, 32 %). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 1,2 l) y luego se lavaron las fases orgánicas combinadas con una mezcla de agua/amoniaco (0,5 l + 0,2 l, 32 %) y se secaron sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (27,5 g). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto intermedio 18: Cloruro de 4-ciano-2-metilbencenosulfonilo

5 A una solución en ácido acético (1,5 l) de 4-amino-3-metilbenzonitrilo (se puede preparar como se describe en el Compuesto intermedio 17; 26 g), se añadió HCl concentrado (0,38 l). Se enfrió la mezcla de reacción agitada hasta 0 °C y se añadió una solución acuosa de NaNO₂ (0,15 l, 13,6 g), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C durante 45 min. Después, se añadió lentamente (30 min) la mezcla de reacción a una solución saturada previamente preparada de SO₂ en ácido acético (2,7 l) que contenía cloruro de cobre (105 g; 0,775 mol), manteniendo la temperatura a 10 °C. Se elevó la temperatura de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción, se añadió hielo (1 kg) y agua (3,5 l), agitando la suspensión durante 30 min. Se extrajo la capa orgánica con acetato de etilo (2 x 3 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de NaHCO₃ a pH neutro, a continuación con agua (1 l) y salmuera (0,8 l). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, y se evaporó el disolvente, y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo, 85/15), dando el compuesto del título (4 g).
 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,58 (3H, s) ppm.

15 **Compuesto 1: 9-[[4-(Etiloxi)fenil]sulfonyl]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona (racémica)**

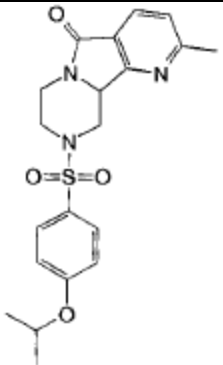
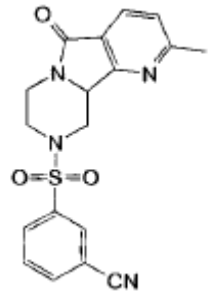
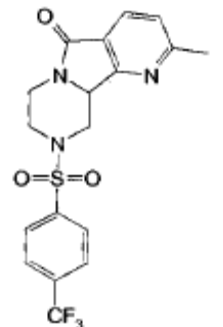
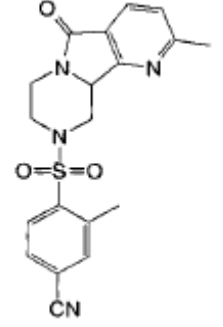
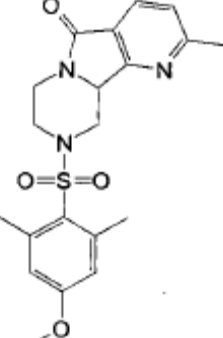


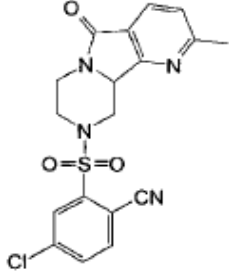
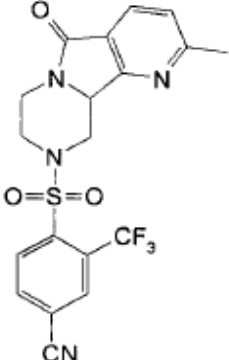
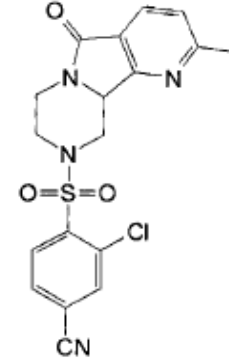
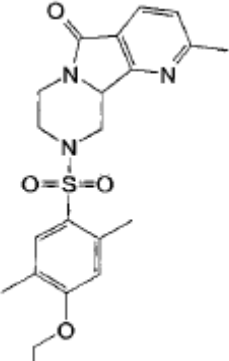
20 A una suspensión de 2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)ona (se puede preparar como se describe en el Compuesto intermedio 8; 70 mg) en DCM (5 ml), se añadió DIPEA (0,241 ml, 1,378 mmol). A esto, se añadió cloruro de 4-(etiloxi)bencenosulfonilo (80 mg) y se dejó esto en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y solución saturada de bicarbonato sódico en una frita hidrófoba. Se volvió a extraer la capa acuosa con DCM. Se evaporaron las fases orgánicas combinadas hasta obtenerse un aceite naranja. Se purificó el residuo por cromatografía (cartucho de sílice 25S), eluyendo con metanol a 0-5 % en DCM sobre 12 volúmenes de columna. Se combinaron las fracciones limpias y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (84 mg).
 25

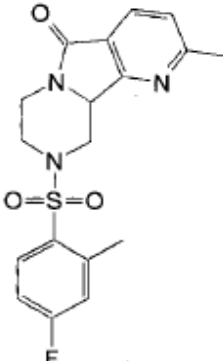
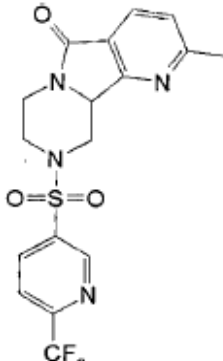
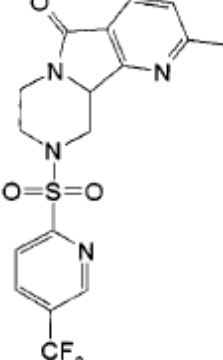
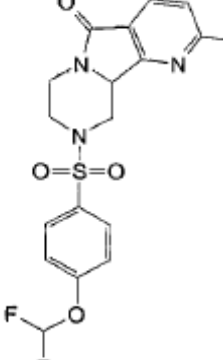
LCMS (serie de 2 minutos, pH alto) Tr = 0,96 min: La MS (ES) requiere 387; encontrado [MH]⁺ 388 (100 %).

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se prepararon de una manera similar a la del Compuesto 1, usando los materiales de partida apropiados. Algunos se purificaron mediante MDAP en lugar de cromatografía en columna.

Tabla 1

Compuesto N°	Estructura	Nombre	Caracterización (LCMS)
2		2-Metil-9-({4-[(1-metiletil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona	(pH alto) Tr = 1,02 min m/z 402
3		3-[(2-Metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzoniitrilo	(pH bajo) Tr = 0,79 min m/z 469
4		2-Metil-9-([4-(trifluorometil)fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona	(pH alto) Tr = 1,03 min m/z 412
5		3-Metil-4-[(2-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzoniitrilo	(pH bajo) Tr = 0,86 min m/z 383
6		9-[[2,6-Dimetil-4-(metiloxi)fenil}sulfonil]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona	(pH alto) Tr = 1,01 min m/z 402

Compuesto N°	Estructura	Nombre	Caracterización (LCMS)
7		4-Cloro-2-[(2-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]benzotrile	(pH alto) Tr = 0,94 min m/z 403+405
8		4-[(2-Metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]-3-(trifluorometil)benzotrile	(pH alto) Tr = 0,98 min m/z 437
9		3-Cloro-4-[(2-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]benzotrile	(pH alto) Tr = 0,91 min m/z 403+405
10		9-[[4-(Etiloxi)-2,5-dimetilfenil]sulfonyl]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona	(pH alto) Tr = 1,12 min m/z 416

Compuesto N°	Estructura	Nombre	Caracterización (LCMS)
11		9-[(4-Fluoro-2-metilfenil)sulfonyl]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona	(pH alto) Tr = 0,96 min m/z 376
12		2-Metil-9-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]sulfonyl]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona	(pH alto) Tr = 0,89 min m/z 413
13		2-Metil-9-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]sulfonyl]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona	(pH bajo) Tr = 0,90 min m/z 413
14		9-({4-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona	(pH alto) Tr = 0,94 min m/z 410

Compuesto N°	Estructura	Nombre	Caracterización (LCMS)
15		2-Metil-9-[(6-metil-2-piridinil)sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona	(pH alto) Tr = 0,78 min m/z 359
16		2-Metil-9-[[5-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona	(pH alto) Tr = 0,92 min m/z 388
17		2-Metil-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona	(pH alto) Tr = 1,01 min m/z 426
18		2-Metil-9-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona	(pH alto) Tr = 1,08 min m/z 426
19		4-Metil-2-[(2-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo	(pH alto) Tr = min m/z

Compuesto 20: (10a*S*)-9-[[4-(Etiloxi)fenil]sulfonil]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona y el **Compuesto 21:** (10a*R*)-9-[[4-(etiloxi)fenil]sulfonil]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

Enantiómero 1: enantiómero más rápido (Compuesto 20 o Compuesto 21)

5 Separación quiral de 9-[[4-(etiloxi)fenil]sulfonil]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-

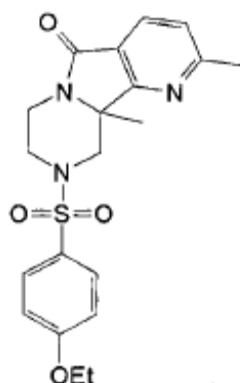
ona (75 mg; se puede preparar como se describe en el Compuesto 1) usando Chiralpak AS, heptano:etanol (50:50). Enantiómero 1 = 9,37 minutos (aprox.), proporcionó 37,3 mg.

Pureza = 99,9 % p/p, e.e. = 99,8 %.

Enantiómero 2: enantiómero más lento (Compuesto 20 o Compuesto 21)

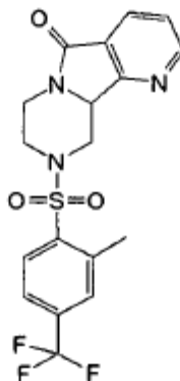
- 5 Separación quiral de 9-[[4-(etilo)fenil]sulfonyl]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona (75 mg; se puede preparar como se describe en el Compuesto 1) usando Chiralpak AS, heptano:etanol 50:50. Enantiómero 2 = 14,16 minutos, proporcionó 36 mg. Pureza = 99,6 % p/p, e.e. = 99,2 %.

- 10 **Compuesto 22:** 9-[[4-(Etiloxi)fenil]sulfonyl]-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona



- 15 A una solución de 9-[[4-(etilo)fenil]sulfonyl]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona (31 mg) en THF seco (0,5 ml) bajo argón a -78 °C, se añadió LiHMDS (0,104 ml, 1 M, en THF) gota a gota. Se agitó la reacción a -78 °C durante 30 minutos y luego se elevó la temperatura del baño de refrigeración a -50 °C durante 15 minutos. Se preparó una solución de yoduro de metilo (75 µl) en THF seco (1 ml) y luego se añadieron 100 µl de esta solución a la reacción gota a gota. Se dejó calentar la reacción hasta -10 °C de manera natural en el baño de refrigeración, y luego se retiró el baño de refrigeración y se agitó la reacción durante 20 minutos. La LCMS mostró una buena conversión en el producto. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y después se recogió la mezcla en MeOH:DMSO (1:1) y se filtró esta mezcla antes de la purificación por MDAP, dando el compuesto del título (14 mg) en forma de un sólido blanco. LCMS (pH bajo) Tr = 0,36 min, m/z (ES) 188 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,42 (1H, m), 4,20 (1H, dd, J = 11,6, 1,2 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,87 (1H, m), 3,36 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,19 (1H, td, J = 12,0; 4,0, Hz), 1,89 (1H, d, J = 11,6 Hz), 1,71 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 7,6 Hz) ppm.

- 25 **Compuesto 23:** 9-[[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona (racémica)



- 30 Se calentó una mezcla de 9-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona (265 mg; se puede preparar como se describe en el Compuesto intermedio 24), trimetilboroxina (182 mg), carbonato de potasio (200 mg) y Pd(PPh₃)₄ (109 mg) hasta 90 °C bajo argón durante 6 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y solución saturada de bicarbonato sódico, y después se volvió a extraer la

acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron hasta obtenerse un aceite marrón (335 mg). Se purificó el residuo por cromatografía eluyendo con acetato de etilo a 0-90 % en iso-hexano sobre 12 volúmenes de columna. Se combinaron las fracciones deseadas y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino amarillo pálido (128 mg).

LCMS (pH alto) Tr = 1,04 min: m/z (ES) 412 [MH]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (1H, dd, J = 4,8, 1,2 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63-7,58 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,0; 4,8 Hz), 4,69 (1H, dd, J = 11,2; 4,4 Hz), 4,56-4,47 (2H, m), 3,99 (1H, m), 3,38 (1H, td, J = 12,8; 4,4 Hz), 2,76 (1H, td, J = 12,8; 3,6 Hz), 2,71 (3H, s), 2,44 (1H, dd, J = 12,8, 11,2) ppm.

10 **Compuesto 24:** (10aS)-9-[[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona y **Compuesto 25:** (10aR)-9-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

Enantiómero 1: enantiómero más rápido (Compuesto 24 o Compuesto 25)

15 Separación quiral de 9-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona (110 mg; se puede preparar como se describe en el Compuesto 23) usando Chiralpak AS, heptano:etanol (50:50). Enantiómero 1 = 5,66 minutos, proporcionó 50,1 mg.

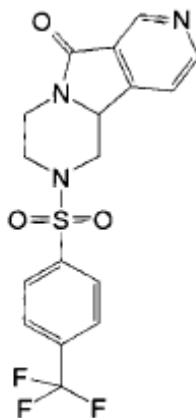
Pureza = 99,9 % p/p, 99,8 % de e.e.

Enantiómero 2: enantiómero más lento (Compuesto 24 o Compuesto 25)

20 Separación quiral de 9-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona (110 mg; se puede preparar como se describe en el Compuesto 23) usando Chiralpak AS, heptano etanol (50:50). Enantiómero 2 = 8,51 minutos, proporcionó 53 mg.

Pureza = 99,4 % p/p, 98,9 % de e.e.

Compuesto 26: 2-[[4-(Trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

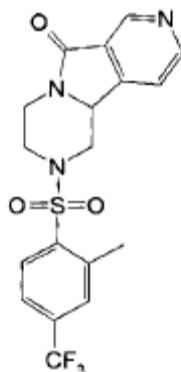


25 A 5 ml de la solución preparada con el Compuesto intermedio 20, se añadió HCl 1 M en éter dietílico hasta pH ~5; tras ello, se añadió TMS-diazometano 2 M en Et₂O (0,5 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se evaporó el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en THF y bicarbonato sódico acuoso. Se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)benzenosulfonilo (110 mg) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y agua. Se aisló la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. Se añadió el producto en bruto a una columna de gel de sílice y se eluyó con CH₂Cl₂/MeOH = 95/5. La evaporación de las fracciones recogidas dio un residuo que se trituró con éter dietílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido (14 mg).

LCMS (pH bajo) Tr = 0,88 min: m/z (ES) 398 [MH]⁺.

35

Compuesto 27: 2-[[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona (racémica)



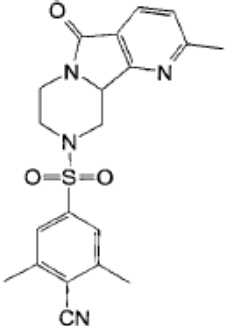
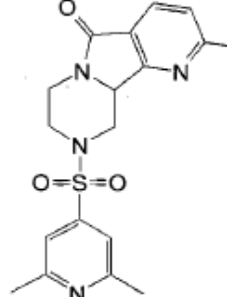
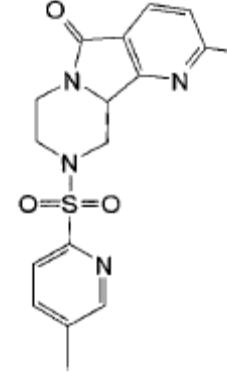
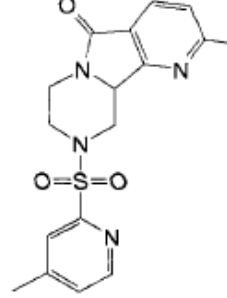
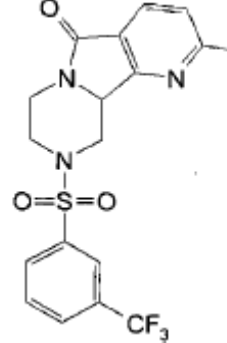
5 Se calentó una mezcla de 2-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona (250 mg), trimetilboroxina (0,190 ml), carbonato de potasio (189 mg) y Pd(PPh₃)₄ (103 mg) hasta 90 °C bajo argón durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se volvió a extraer la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron hasta obtenerse un aceite marrón. Se purificó este por cromatografía eluyendo con metanol a 0-5 % en DCM sobre 12 volúmenes de columna. Se combinaron las fracciones limpias y se evaporaron, dando una goma de color amarillo pálido. Se purificó esto adicionalmente para eliminar el óxido de trifetilfosfina por MDAP. Se evaporó la fracción limpia, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (46 mg).

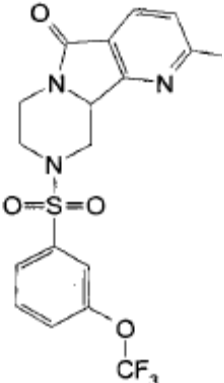
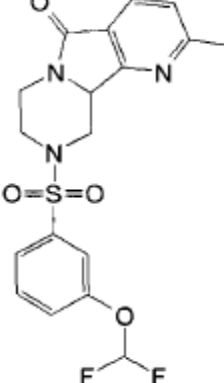
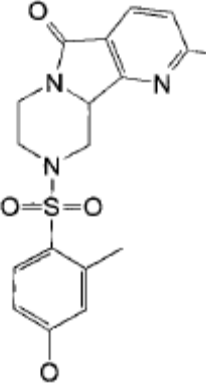
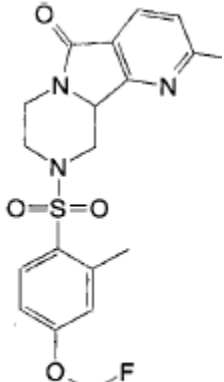
10 LCMS (pH bajo) Tr = 0,99 min: m/z (ES) 412 [MH]⁺.

15 **Compuestos proféticos:** los siguientes compuestos de la Tabla 2 a 9, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar de una manera similar a la de los compuestos desvelados anteriormente.

Tabla 2

Compuesto N°	Estructura	Nombre
28		2-Metil-9-((4-((trifluorometil)oxi)fenil)sulfonyl)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
29		3,5-Dimetil-4-[(2-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]benzonitrilo

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
30		2,6-Dimetil-4-[(2-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]benzotrilo
31		9-[(2,6-Dimetil-4-piridinil)sulfonyl]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
32		2-Metil-9-[(5-metil-2-piridinil)sulfonyl]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
33		2-Metil-9-[(4-metil-2-piridinil)sulfonyl]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
34		2-Metil-9-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
35		2-Metil-9-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
36		9-({3-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
37		2-Metil-9-({2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
38		9-({4-[(Difluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

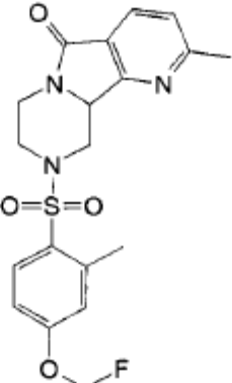
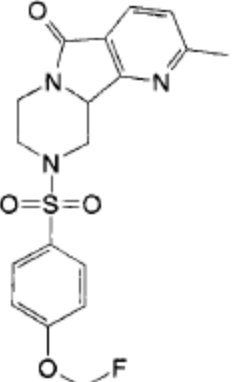
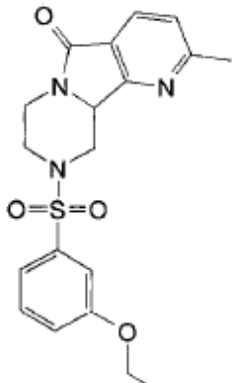
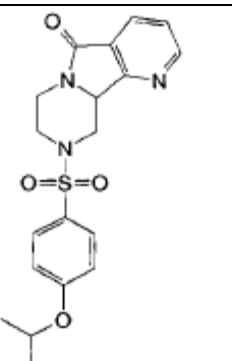
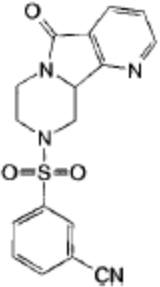
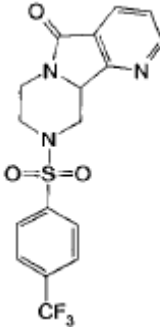
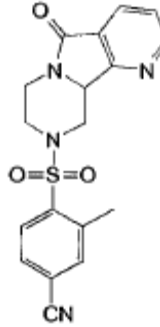
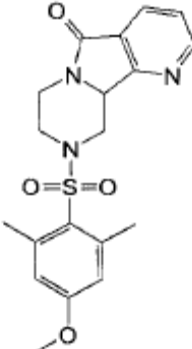
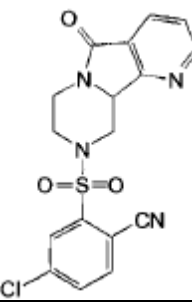
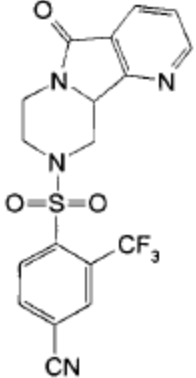
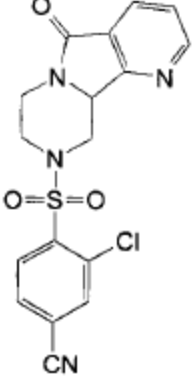
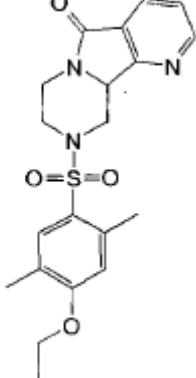
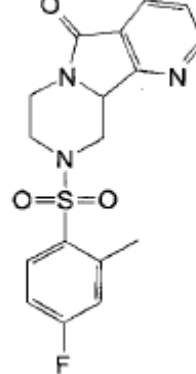
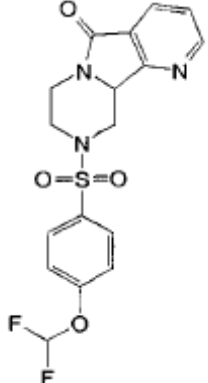
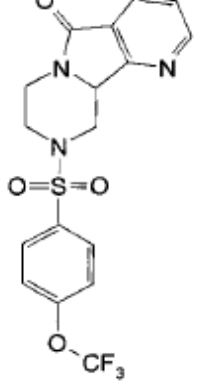
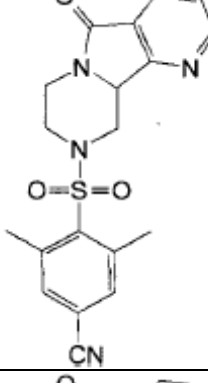
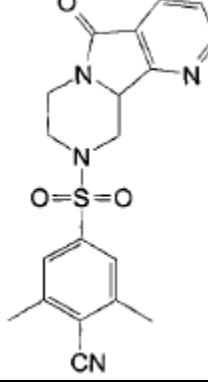
Compuesto N°	Estructura	Nombre
39		9-({4-[(Fluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
40		9-({4-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
41		9-({3-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

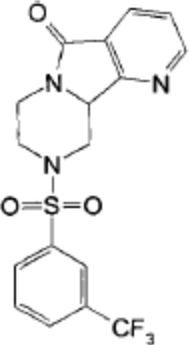
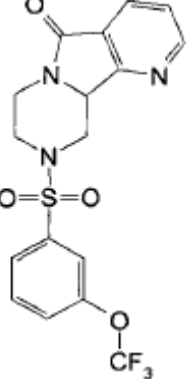
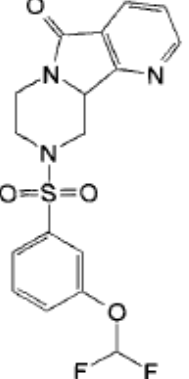
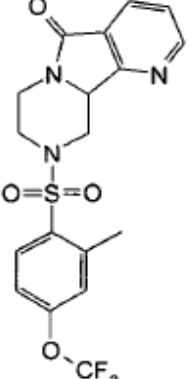
Tabla 3

Compuesto N°	Estructura	Nombre
42		9-({4-[(1-Metiletil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
43		3-[(5-Oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]benzonitrilo
44		9-[[4-(Trifluorometil)fenil]sulfonyl]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
45		3-Metil-4-[(5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]benzonitrilo
46		9-[[2,6-Dimetil-4-(metiloxi)fenil]sulfonyl]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
47		4-Cloro-2-[(5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]benzonitrilo

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
48		4-[(5-Oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]-3-(trifluorometil)benzonitrilo
49		3-Cloro-4-[(5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]benzonitrilo
50		9-[[4-(Etiloxi)-2,5-dimetilfenil]sulfonyl]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
51		9-[[4-Fluoro-2-metilfenil]sulfonyl]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
52		9-({4-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
53		9-({4-[(Trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
54		3,5-Dimetil-4-[(5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo
55		2,6-Dimetil-4-[(5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
56		9-([3-(Trifluorometil)fenil]sulfonyl)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
57		9-([3-((Trifluorometil)oxi)fenil]sulfonyl)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
58		9-([3-((Difluorometil)oxi)fenil]sulfonyl)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
59		9-([2-Metil-4-((trifluorometil)oxi)fenil]sulfonyl)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

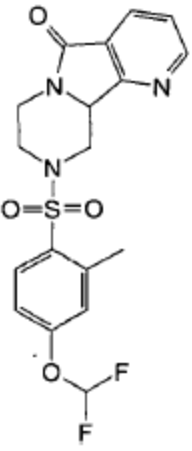
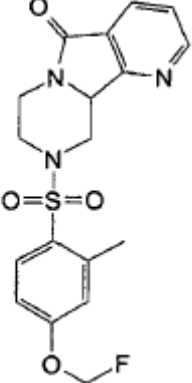
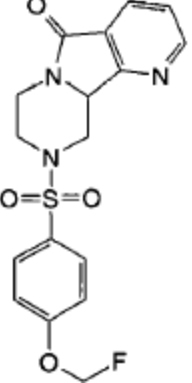
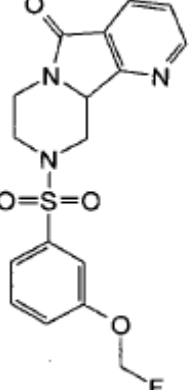
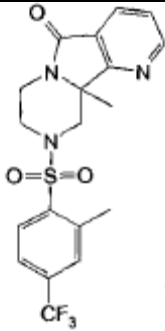
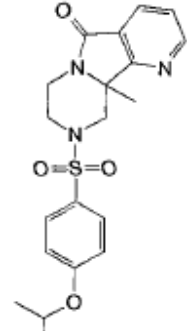
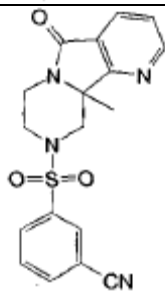
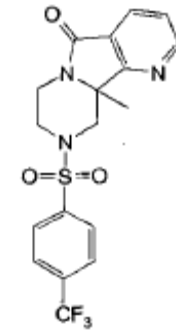
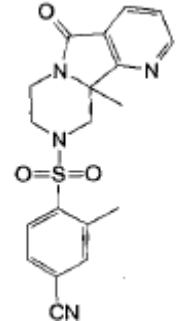
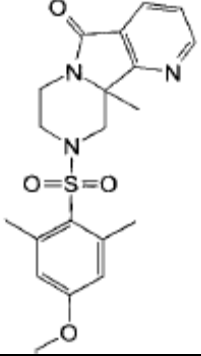
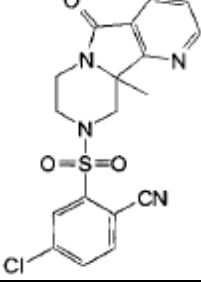
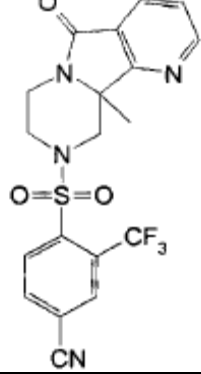
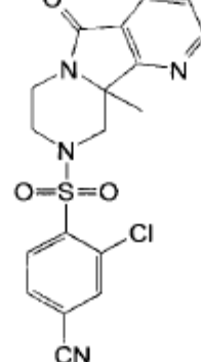
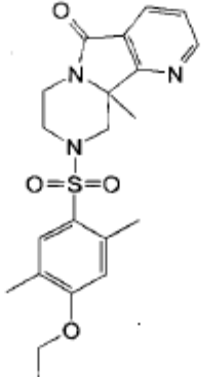
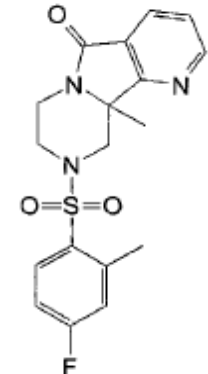
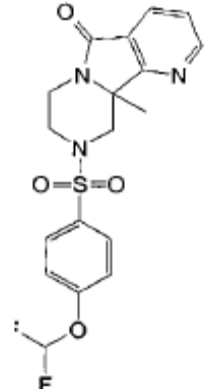
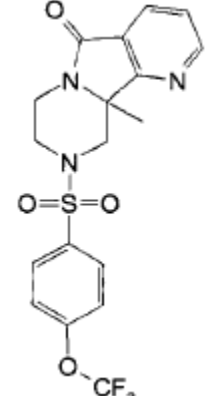
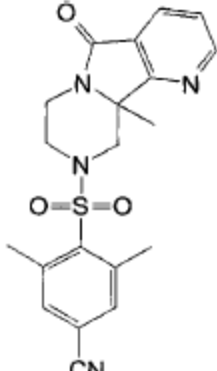
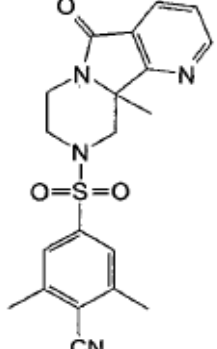
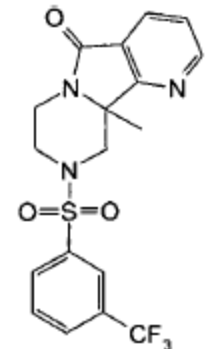
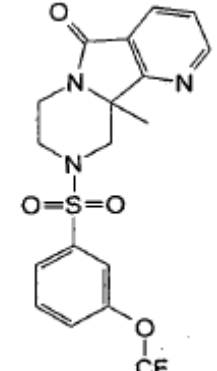
Compuesto Nº	Estructura	Nombre
60		9-({4-[(Difluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
61		9-({4-[(Fluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
62		9-({4-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
63		9-({3-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

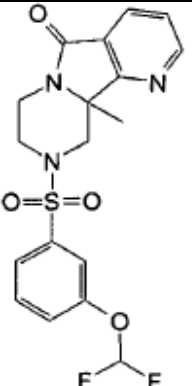
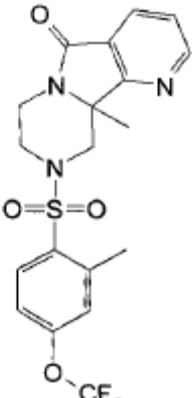
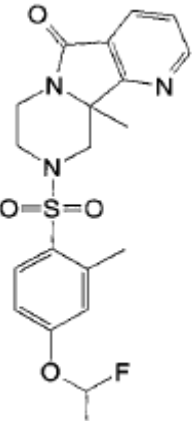
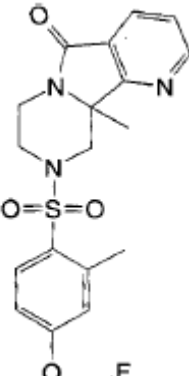
Tabla 4

Compuesto N°	Estructura	Nombre
64		10a-Metil-9-([2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
65		10a-Metil-9-([4-((1-metiletil)oxi)fenil]sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
66		3-[(10a-Metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il]sulfonil]benzotrilo
67		10a-Metil-9-([4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
68		3-Metil-4-[(10a-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il]sulfonil]benzotrilo

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
69		9-[[2,6-Dimetil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
70		4-Cloro-2-[(10a-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzocitrilo
71		4-[(10a-Metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]-3-(trifluorometil)benzocitrilo
72		3-Cloro-4-[(10a-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzocitrilo

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
73		9-[[4-(Etiloxi)-2,5-dimetilfenil]sulfonil]-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
74		9-[(4-Fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
75		9-({4-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
76		10a-Metil-9-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
77		3,5-Dimetil-4-[(10a-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[12-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]benzotrilo
78		2,6-Dimetil-4-[(10a-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]benzotrilo
79		10a-Metil-9-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
80		10a-Metil-9-[[3-[(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonyl]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
81		9-({3-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
82		10a-Metil-9-({2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
83		9-({4-[(Difluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
84		9-({4-[(Fluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

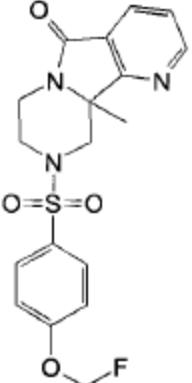
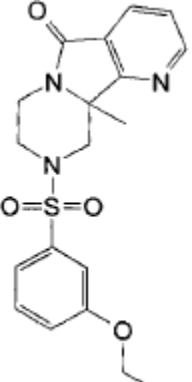
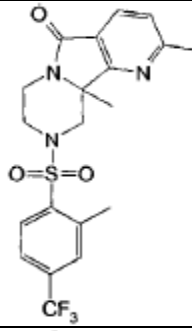
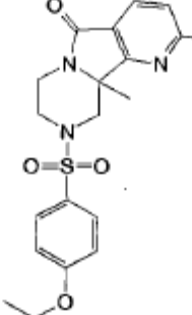
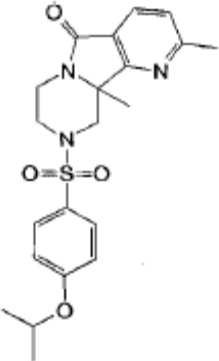
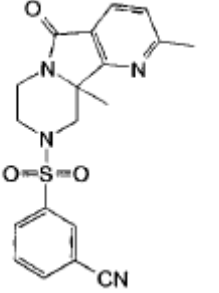
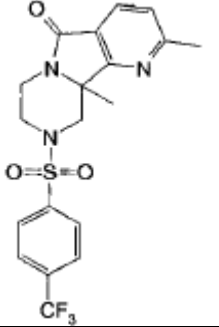
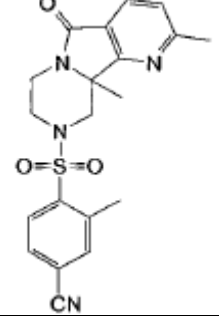
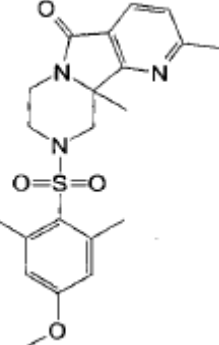
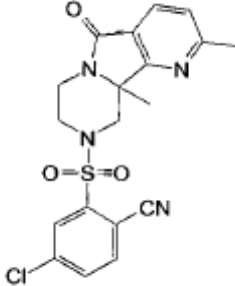
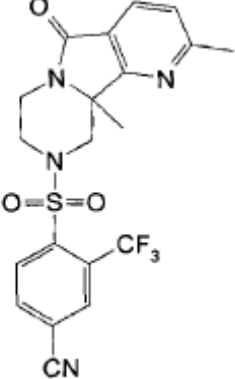
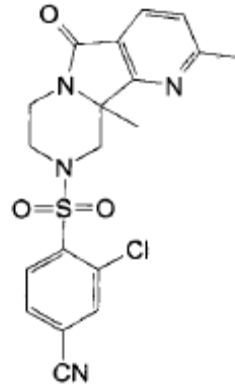
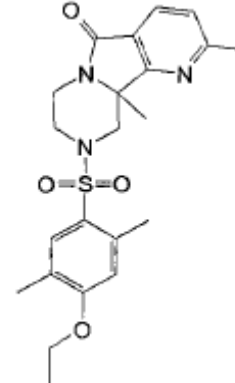
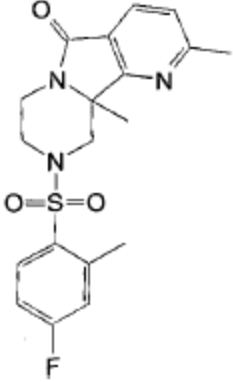
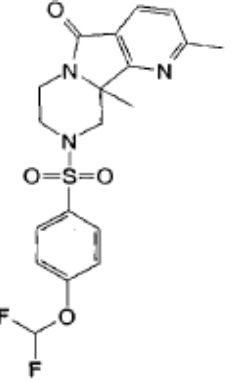
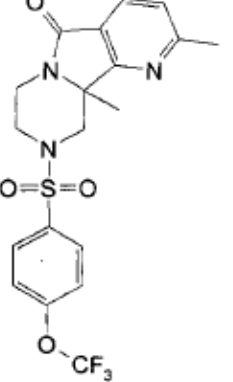
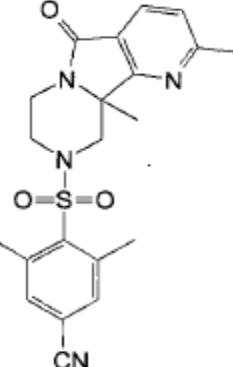
Compuesto N°	Estructura	Nombre
85		9-({4-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
86		9-({3-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

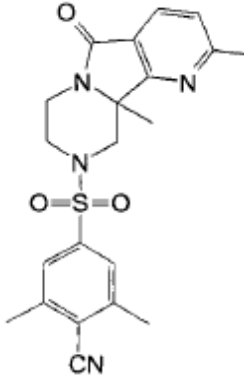
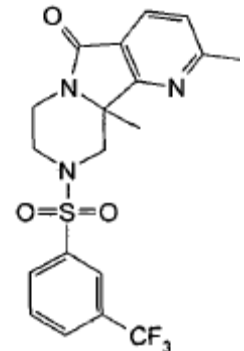
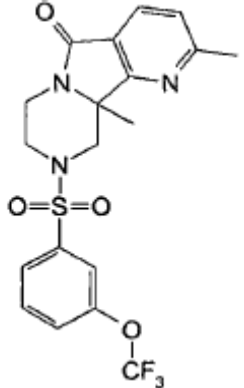
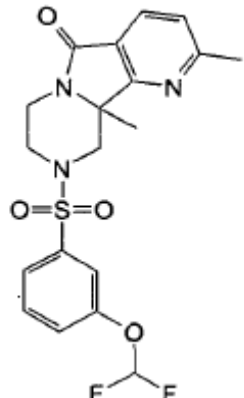
Tabla 5

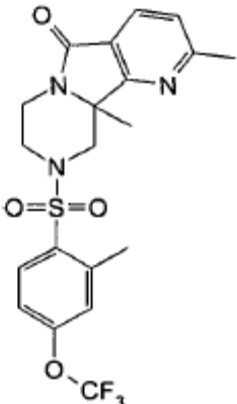
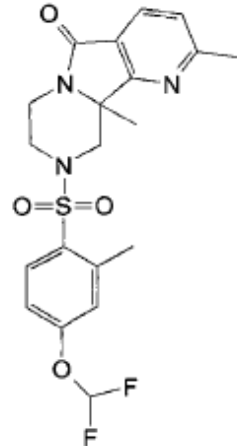
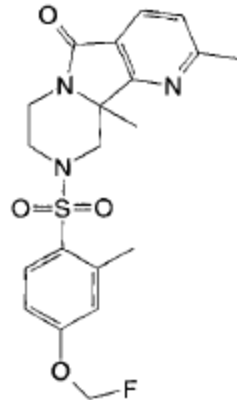
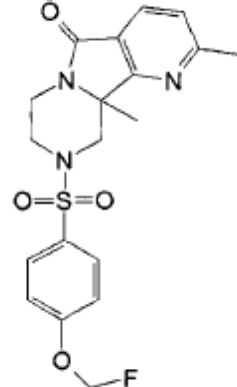
Compuesto N°	Estructura	Nombre
87		2,10a-Dimetil-9-{{2-metil-4-(trifluorometil)fenil}sulfonil}-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
88		9-{{4-(Etiloxi)fenil}sulfonil}-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

Compuesto N°	Estructura	Nombre
89		2,10a-Dimetil-9-([4-[(1-metiletil)oxi]fenil]sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
90		3-[(2,10a-Dimetil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo
91		2,10a-Dimetil-9-([4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
92		4-[(2,10a-Dimetil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]-3-metilbenzonitrilo
93		9-[[2,6-Dimetil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
94		4-Cloro-2-[(2,10a-dimetil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]benzotrilo
95		4-[(2,10a-Dimetil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]-3-(trifluorometil)benzotrilo
96		3-Cloro-4-[(2,10a-dimetil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]benzotrilo
97		9-[[4-(Etiloxi)-2,5-dimetilfenil]sulfonyl]-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
98		9-[(4-Fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
99		9-({4-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
100		2,10a-Dimetil-9-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
101		4-[(2,10a-Dimetil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]-3,5-dimetilbenzonitrilo

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
102		4-[(2,10a-Dimetil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonyl]-2,6-dimetilbenzocitrilo
103		2,10a-Dimetil-9-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
104		2,10a-Dimetil-9-([3-[(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonyl)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
105		9-([3-[(Difluorometil)oxi]fenil]sulfonyl)-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

Compuesto N°	Estructura	Nombre
106		2,10a-Dimetil-9-({2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
107		9-({4-[(Difluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
108		9-({4-[(Fluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona
109		9-({4-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

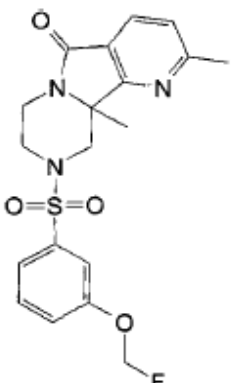
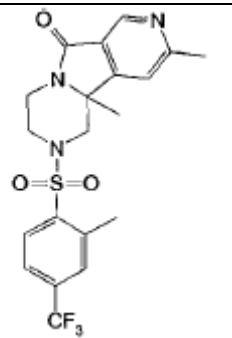
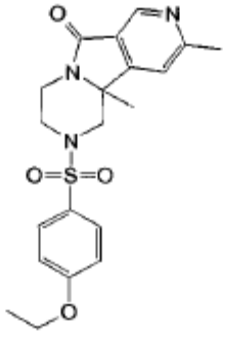
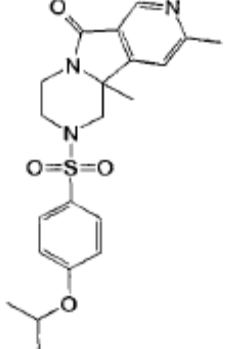
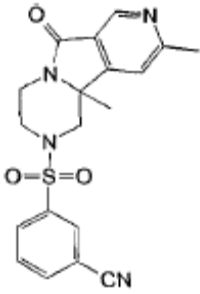
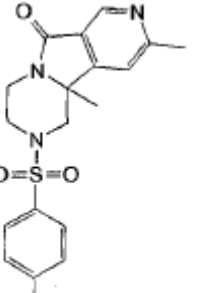
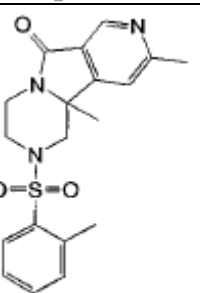
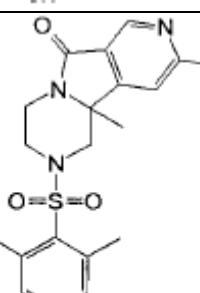
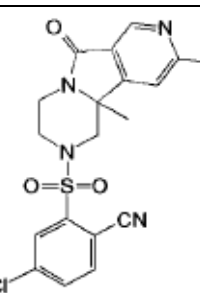
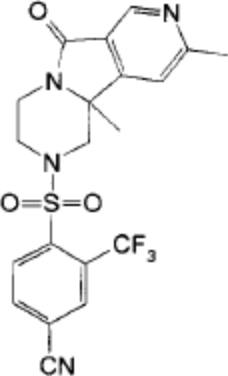
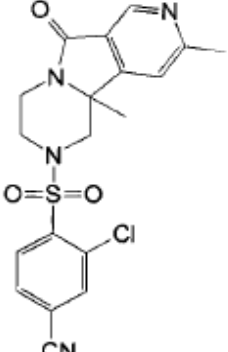
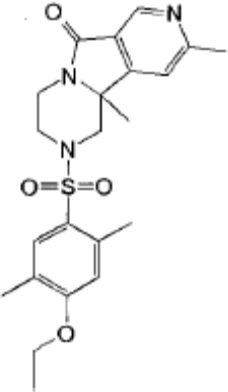
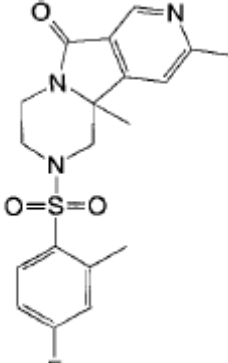
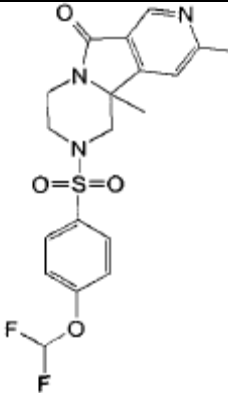
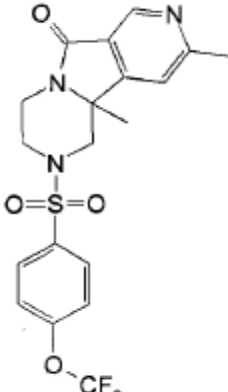
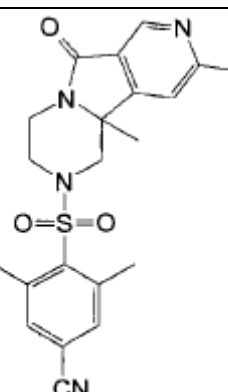
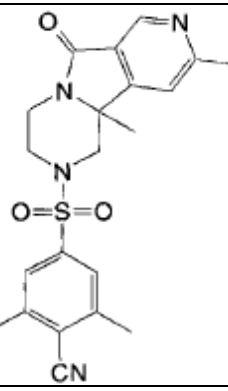
Compuesto N°	Estructura	Nombre
110		9-({3-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona

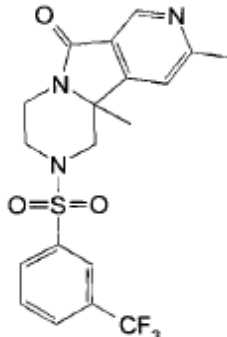
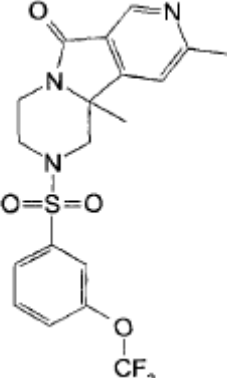
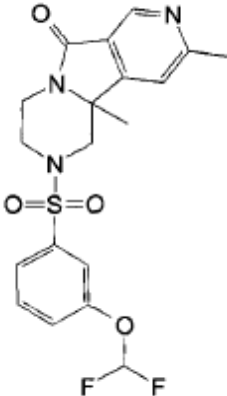
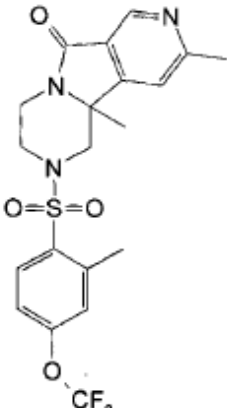
Tabla 6

Compuesto N°	Estructura	Nombre
111		9,10b-Dimetil-2-{{[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
112		2-{{[4-(Etiloxi)fenil]sulfonil}-9,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
113		9,10b-Dimetil-2-{{[4-[(1-metiletil)oxi]fenil]sulfonil}-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
114		3-[(9,10b-Dimetil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]benzonitrilo
115		9,10b-Dimetil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
116		4-[(9,10b-Dimetil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]-3-metilbenzonitrilo
117		2-[[2,6-Dimetil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-9,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
118		4-Cloro-2-[(9,10b-dimetil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]benzonitrilo

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
119		4-[(9,10b-Dimetil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonyl]-3-(trifluorometil)benzonitrilo
120		3-Cloro-4-[(9,10b-dimetil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonyl]benzonitrilo
121		2-[[4-(Etiloxi)-2,5-dimetilfenil]sulfonyl]-9,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
122		2-[[4-Fluoro-2-metilfenil]sulfonyl]-9,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
123		2-({4-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-9,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
124		9,10b-Dimetil-2-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
125		4-[(9,10b-Dimetil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]-3,5-dimetilbenzonitrilo
126		4-[(9,10b-Dimetil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]-2,6-dimetilbenzonitrilo

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
127		9,10b-Dimetil-2-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
128		9,10b-Dimetil-2-([3-[(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
129		2-([3-[(Difluorometil)oxi]fenil]sulfonil)-9,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
130		9,10b-Dimetil-2-([2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

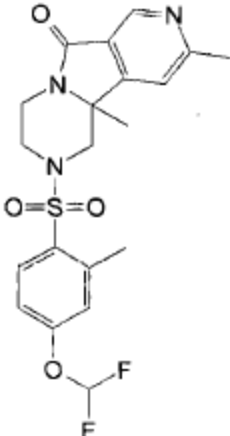
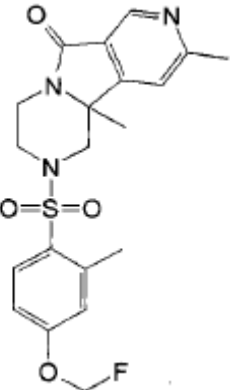
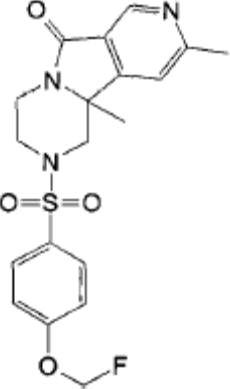
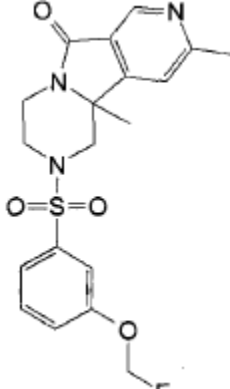
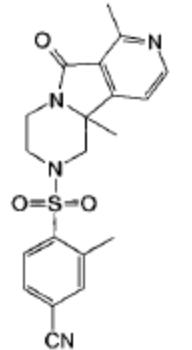
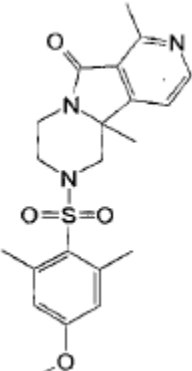
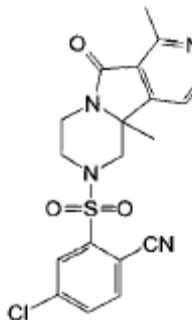
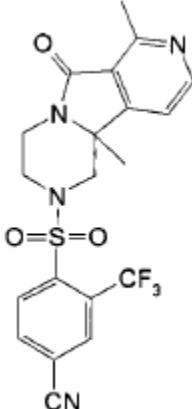
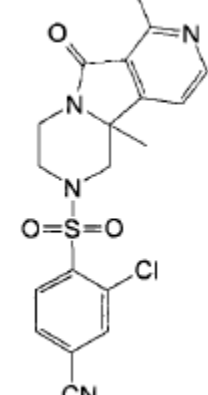
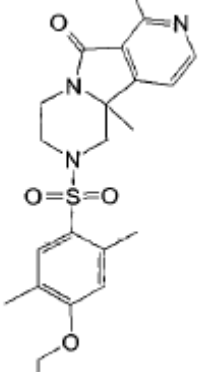
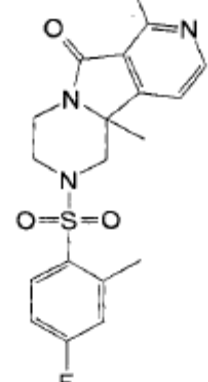
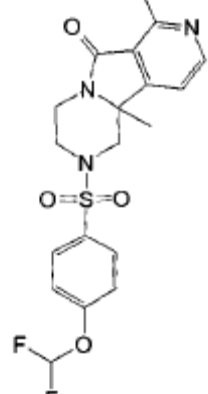
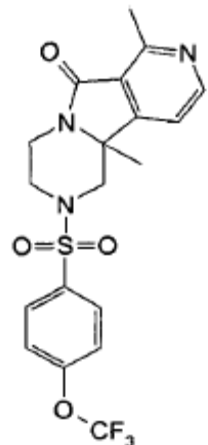
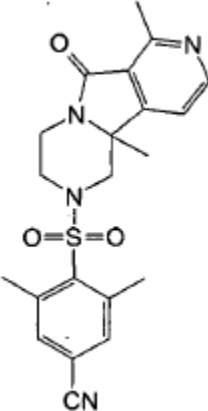
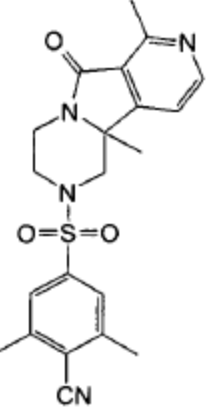
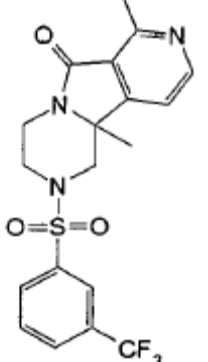
Compuesto Nº	Estructura	Nombre
131		2-({4-[(Difluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-9,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2 <i>H</i>)-ona
132		2-({4-[(Fluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-9,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2 <i>H</i>)-ona
133		2-({3-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-9,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2 <i>H</i>)-ona
134		2-({3-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-9,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2 <i>H</i>)-ona

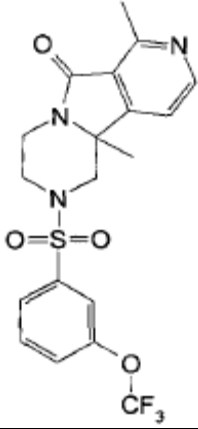
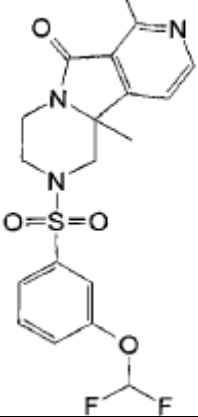
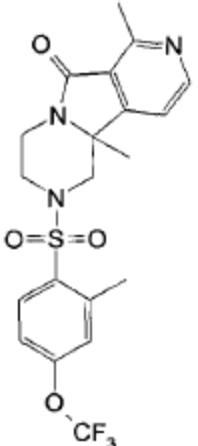
Tabla 7

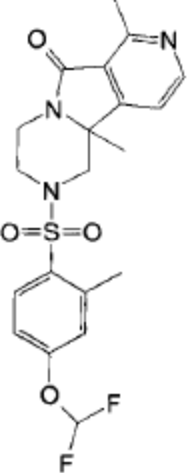
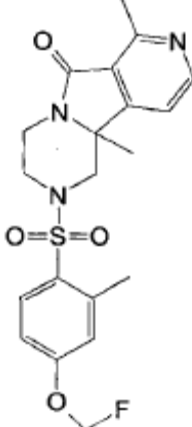
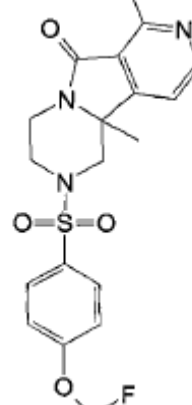
Compuesto N°	Estructura	Nombre
135		7,10b-Dimetil-2-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
136		2-[[4-(Etiloxi)fenil]sulfonil]-7,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
137		7,10b-Dimetil-2-([4-[(1-metiletil)oxi]fenil]sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
138		7,10b-Dimetil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
139		4-[(7,10b-Dimetil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1 <i>H</i>)-il)sulfonil]-3-metilbenzonitrilo
140		4-[(7,10b-Dimetil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1 <i>H</i>)-il)sulfonil]-3-metilbenzonitrilo
141		4-Cloro-2-[(7,10b-dimetil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1 <i>H</i>)-il)sulfonil]benzonitrilo
142		4-[(7,10b-Dimetil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1 <i>H</i>)-il)sulfonil]-3-(trifluorometil)benzonitrilo

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
143		3-Cloro-4-[(7,10b-dimetil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]benzonitrilo
144		2-[[4-(Etiloxi)-2,5-dimetilfenil]sulfonil]-7,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
145		2-[[4-Fluoro-2-metilfenil]sulfonil]-7,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
146		2-[[4-[(Difluorometil)oxi]fenil]sulfonil]-7,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
147		7,10b-Dimetil-2-((4-((trifluorometil)oxi)fenil)sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
148		4-((7,10b-Dimetil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil)-3,5-dimetilbenzoniitrilo
149		4-((7,10b-Dimetil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil)-2,6-dimetilbenzoniitrilo
150		7,10b-Dimetil-2-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
151		7,10b-Dimetil-2-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
152		2-({3-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-7,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
153		7,10b-Dimetil-2-({2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
154		2-({4-[(Difluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-7,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
155		2-({4-[(Fluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-7,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
156		2-({4-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-7,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

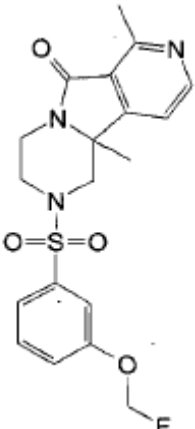
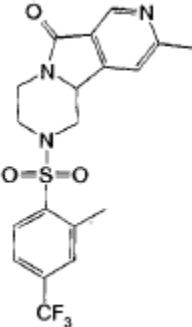
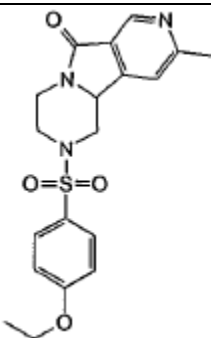
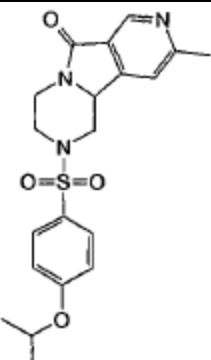
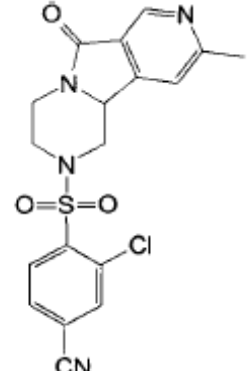
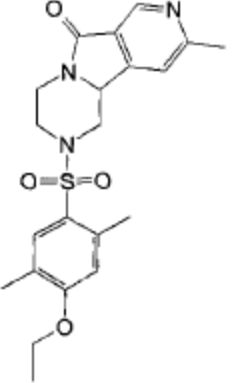
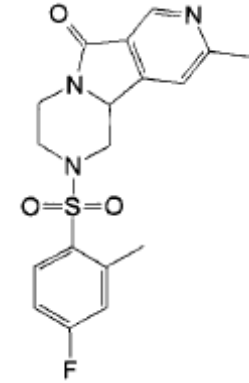
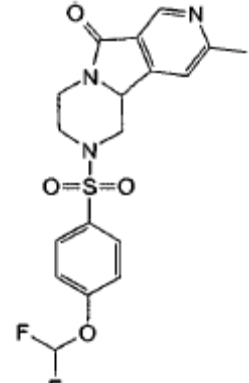
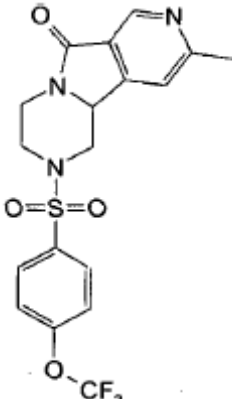
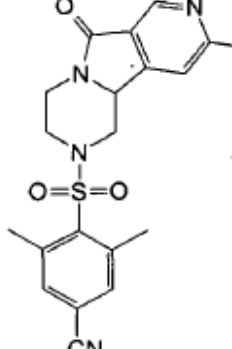
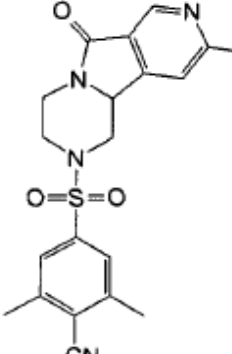
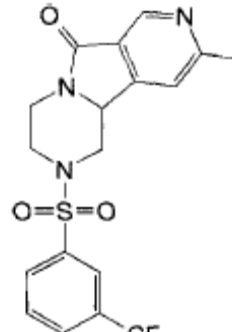
Compuesto N°	Estructura	Nombre
157		2-({3-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-7,10b-dimetil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

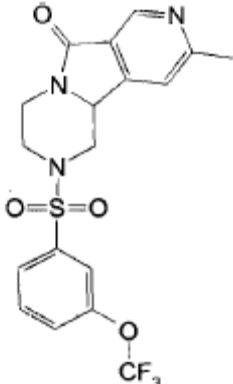
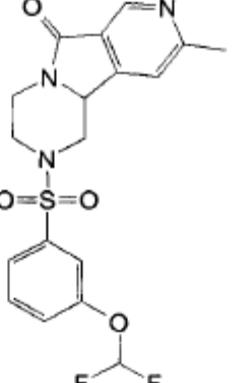
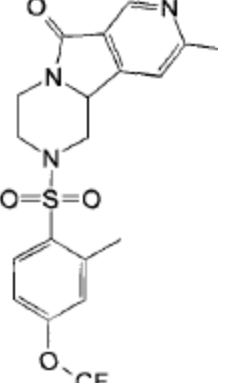
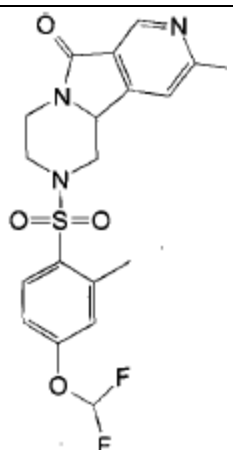
Tabla 8

Compuesto N°	Estructura	Nombre
158		9-Metil-2-{{2-metil-4-(trifluorometil)fenil}sulfonil}-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
159		2-{{4-(Etiloxi)fenil}sulfonil}-9-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
160		9-Metil-2-{{4-[(1-metiletil)oxi]fenil}sulfonil}-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Compuesto N°	Estructura	Nombre
161		9-Metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
162		3-Metil-4-[(9-metil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]benzonitrilo
163		2-[[2,6-Dimetil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-9-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
164		4-Cloro-2-[(9-metil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]benzonitrilo
165		4-[(9-Metil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]-3-(trifluorometil)benzonitrilo

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
166		3-Cloro-4-[(9-metil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonyl]benzonitrilo
167		2-[(4-(Etiloxi)-2,5-dimetilfenil]sulfonyl)-9-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
168		2-[(4-Fluoro-2-metilfenil)sulfonyl]-9-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
169		2-[(4-[(Difluorometil)oxi]fenil]sulfonyl)-9-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
170		9-Metil-2-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
171		3,5-Dimetil-4-[(9-metil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]benzotrilo
172		2,6-Dimetil-4-[(9-metil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]benzotrilo
173		9-Metil-2-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonil}-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
174		9-Metil-2-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
175		2-({3-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-9-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
176		9-Metil-2-({2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
177		2-({4-[(Difluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-9-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

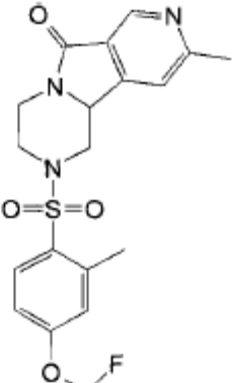
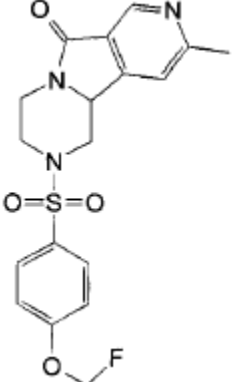
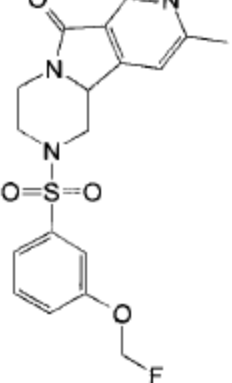
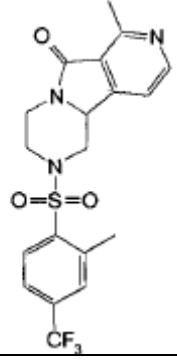
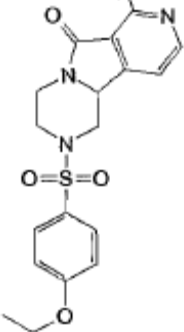
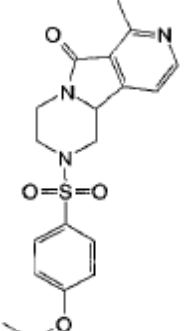
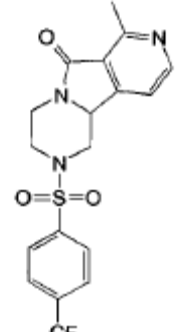
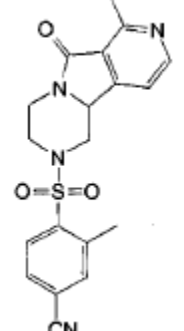
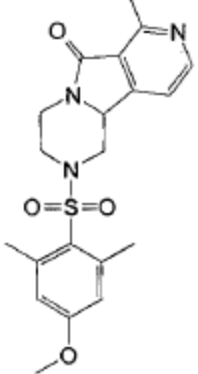
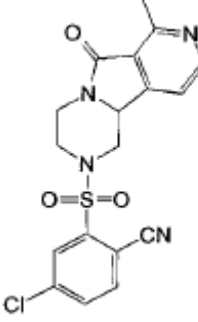
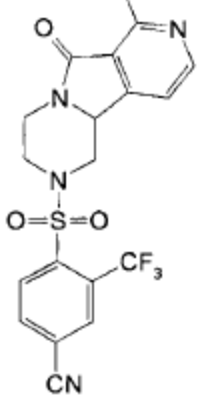
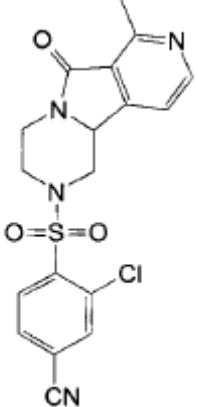
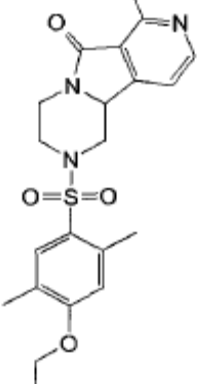
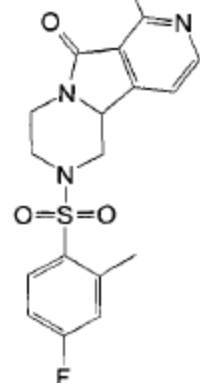
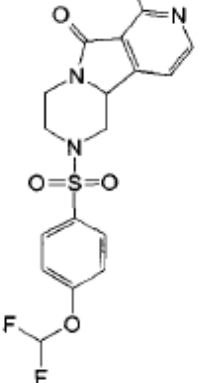
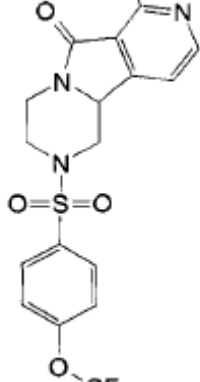
Compuesto N°	Estructura	Nombre
178		2-({4-[(Fluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-9-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
179		2-({4-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-9-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
180		2-({3-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-9-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

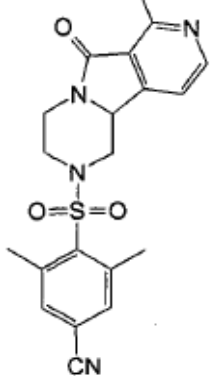
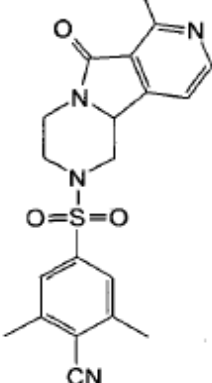
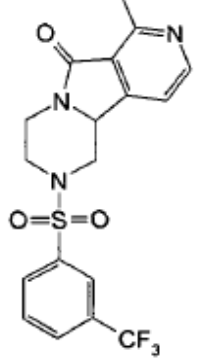
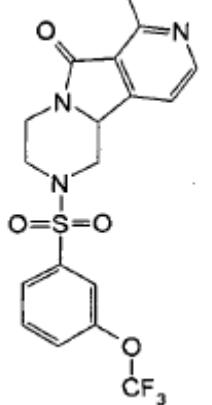
Tabla 9

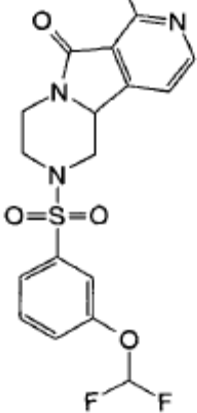
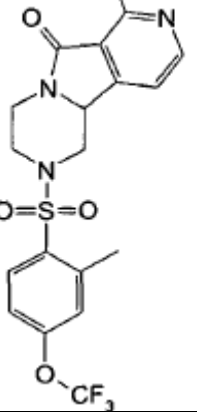
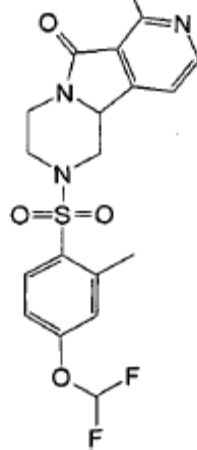
Compuesto N°	Estructura	Nombre
181		7-Metil-2-([2-metil-4-(trifluorometil)fenil}sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
182		2-[[4-(Etiloxi)fenil]sulfonyl]-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
183		7-Metil-2-{{4-[(1-metiletil)oxi]fenil}sulfonyl}-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
184		7-Metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
185		3-Metil-4-[(7-metil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonyl]benzoniitrilo

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
186		2-[[2,6-Dimetil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
187		4-Cloro-2-[(7-metil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]benzonitrilo
188		4-[(7-Metil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]-3-(trifluorometil)benzonitrilo
189		3-Cloro-4-[(7-metil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]benzonitrilo

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
190		2-[[4-(Etiloxi)-2,5-dimetilfenil]sulfonil]-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
191		2-[(4-Fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
192		2-({4-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
193		7-Metil-2-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
194		3,5-Dimetil-4-[(7-metil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]benzonnitrilo
195		2,6-Dimetil-4-[(7-metil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]benzonnitrilo
196		7-Metil-2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
197		7-Metil-2-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
198		2-({3-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
199		7-Metil-2-({2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
200		2-({4-[(Difluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
201		2-({4-[(Fluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonyl)-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
202		2-({4-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona
203		2-({3-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona

Equipamiento:**Espectros de RMN de ¹H**

Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades). Las constantes de acoplamiento (J) están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), dd (doble doblete), dt (doble triplete), m (multiplete), a. (ancho).

HPLC automática dirigida por masas/preparación automática dirigida por masas (MDAP)

Cuando se indica en los compuestos anteriores, la purificación por HPLC automática dirigida por masas se llevó a cabo usando el siguiente aparato y las siguientes condiciones:

10 Soporte físico

Módulo de gradiente binario Waters 2525
Bomba de preparación Waters 515

- Módulo de control de la bomba Waters
- Colector de inyección Waters 2767
- Sistema de fluidos en columna Waters
- Detector de matriz de fotodiodos Waters 2996
- 5 Espectrómetro de masas Waters ZQ
- Colector de fracciones Gilson 202
- Colector de desechos Gilson Aspec.

Soporte lógico

Waters MassLynx versión 4 SP2.

10 **Columna**

Las columnas usadas eran Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 19 mm x 100 mm (escala pequeña) y 30 mm x 100 mm (escala grande). El tamaño de partícula de la fase estacionaria es de 5 µm.

Disolventes

- 15 A: disolvente acuoso = agua + ácido fórmico a 0,1 %;
- B: disolvente orgánico = acetonitrilo + ácido fórmico a 0,1 %;
- Disolvente de preparación = metanol:agua (80:20);
- Disolvente de lavado de aguja = metanol.

Métodos

- 20 Hay cinco métodos usados dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. Tienen un tiempo de ejecución de 13,5 min, que comprende un gradiente de 10 min seguido de una etapa de lavado abundante de la columna y reequilibrado de 3,5 min.

- 25 Escala grande/pequeña 1,0-1,5 = B a 5-30 %;
- Escala grande/pequeña 1,5-2,2 = B a 15-55 %;
- Escala grande/pequeña 2,2-2,9 = B a 30-85 %;
- Escala grande/pequeña 2,9-3,6 = B a 50-99 %;
- Escala grande/pequeña 3,6-5,0 = B a 80-99 % (en 6 min seguido de 7,5 min de lavado abundante y reequilibrado).

Caudal

Todos los métodos anteriores tienen un caudal bien de 20 ml/min (escala pequeña) o de 40 ml/min (escala grande).

30 **LC/MS de acceso abierto preparativa orientada a pH alto (MDAP a pH alto)**

Columna

Las columnas usadas son columnas Xbridge C18, cuyas dimensiones son 19 mm x 100 mm (escala pequeña) y 30 mm x 150 mm (escala grande). El tamaño de partícula de la fase estacionaria es de 5 µm.

Disolventes

- 35 A: disolvente acuoso = bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con disolución de amoniaco;
- B: disolvente orgánico = acetonitrilo.

Métodos

Hay cinco métodos usados dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. El usuario puede seleccionar un tiempo de ejecución de 15 min o de 25 min.

- 40 Método A a escala grande/pequeña: A a 99 % a A a 1 % en B;
- Método B a escala grande/pequeña: A a 85 % a A a 1 % en B;
- Método C a escala grande/pequeña: A a 70 % a A a 1 % en B;
- Método D a escala grande/pequeña: A a 50 % a A a 1 % en B;
- Método E a escala grande/pequeña: A a 20 % a A a 1 % en B.

45 **Caudal**

Todos los métodos anteriores tienen un caudal bien de 20 ml/min (escala pequeña) o de 40 ml/min (escala grande).

Detección UV

La detección UV fue una señal promediada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm, y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo positivo y negativo de barridos alternos.

5 Cromatografía de líquidos/espectrometría de masas

El análisis de los compuestos anteriores por cromatografía de líquidos/espectrometría de masas (LC/MS) se llevó a cabo usando el siguiente aparato y las siguientes condiciones:

Soporte físico

- 10 Sistema de disolventes binarios Waters Acquity;
Sistema de muestras Waters Acquity;
PDA Waters Acquity;
Espectrómetro de masas Waters ZQ;
Sedere Sedex 75.

Soporte lógico

- 15 Waters MassLynx versión 4,1.

Columna

La columna usada es una BEH UPLC C18 de Waters Acquity, cuyas dimensiones son 2,1 mm x 50 mm. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es de 1,7 µm.

Disolventes

- 20 A: disolvente acuoso = agua + ácido fórmico a 0,05 %;
B: disolvente orgánico = acetonitrilo + ácido fórmico a 0,05 %;
Lavado débil = metanol:agua (1:1);
Lavado fuerte = agua.

Método

- 25 El método genérico usado tiene un tiempo de ejecución de 2 min.

Tiempo/min	% de B
0	3
0,1	3
1,5	97
1,9	97
2,0	3

El método anterior tiene un caudal de 1 ml/min.

El volumen de inyección para el método genérico es de 0,5 µl

La temperatura de la columna es de 40 °C.

El intervalo de detección UV es de 220 a 330 nm.

30 Cromatografía de líquidos/espectrometría de masas a pH alto

El análisis se realizó en una columna UPLC BEH C18 Acquity (2,1 mm x 50 mm de d.i., diámetro de empaquetamiento de 1,7 µm) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

- 35 A = bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con disolución de amoniaco;
B = acetonitrilo.

El gradiente empleado fue B al 1-100 % en A a lo largo de un período de 2 min.

La detección UV fue una señal promediada de la longitud de onda de 220 nm a 350 nm, y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo positivo y negativo de barridos alternos.

- 5 Como alternativa, el análisis se realizó en una columna XBridge C18 (4,6 mm x 50 mm de d.i., diámetro de empaquetamiento de 3,5 µm) a 30 °C.

Los disolventes empleados fueron:

- A = bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con disolución de amoniaco;
- B = acetonitrilo.

- 10 El gradiente empleado fue de B a 1-97 % en A a lo largo de un período de 5 min.

La detección UV fue una señal promediada de la longitud de onda de 220 nm a 350 nm, y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo positivo y negativo de barridos alternos.

Biotage SP4®

- 15 Biotage-SP4® es un sistema de purificación automático. Usa columnas de gel de sílice precargadas. El usuario aplica su material en la parte superior de la columna y selecciona los disolventes, gradientes, caudales, tamaño de columna, método de recolección y volúmenes de elución.

- 20 El Biotage SP4® también se puede usar en modo de fase inversa usando una columna C18. El usuario aplica su material en la parte superior de la columna y ejecuta un gradiente convencional de 0-100 % (ácido fórmico a 0,1 % en acetonitrilo) en (ácido fórmico a 0,1 % en agua). El usuario selecciona el caudal, el tamaño de columna, el método de recolección y los volúmenes de elución.

Separadores de fase (frita hidrófoba)

Los separadores de fase son una selección de columnas ISOLUTE® dotadas de un material de frita optimizado que separa fácilmente la fase acuosa de los disolventes clorados por gravedad.

- 25 **SCX-Cartucho de intercambio catiónico fuerte**

Cuando se indica en los compuestos, se usó un cartucho SCX como parte del proceso de purificación del compuesto. Por lo general, se usó un cartucho ISOLUTE SCX-2. ISOLUTE SCX-2 es un sorbente a base de sílice con un grupo funcional de ácido propilsulfónico unido químicamente.

- 30 Datos químicos de ISOLUTE SCX-2;
 Material base: sílice, 50 µm;
 Grupo funcional: ácido propilsulfónico;
 Capacidad: 0,6 meq/g;
 Contraión: protón.

SAX-Cartucho de intercambio aniónico fuerte

- 35 Cuando se indica en los compuestos, se usó un cartucho SAX como parte del proceso de purificación del compuesto. Por lo general, se usó un cartucho ISOLUTE SAX. ISOLUTE SAx es un sorbente a base de sílice con un grupo funcional de cloruro de trimetilaminopropilo unido químicamente.

NH₂-Cartucho de intercambio iónico de aminopropilo

- 40 Cuando se indica en los compuestos, se usó un cartucho NH₂ como parte del proceso de purificación del compuesto. Por lo general, se usó un cartucho ISOLUTE NH₂. ISOLUTE NH₂ es un sorbente a base de sílice con un grupo funcional de aminopropilo unido químicamente.

Descripción: sílice funcionalizada de aminopropilo. Fabricada usando silano trifuncional. pK = 9,8. Sin protección terminal.

- 45 Tamaño medio de partícula: 50 µm;
 Porosidad nominal: 60 Å;
 Capacidad del intercambio: 0,6 meq/g;
 Comentarios: sorbente de intercambio aniónico débil para la extracción de fármacos ácidos muy ionizados, en particular, para facilitar la elución.

Datos farmacológicos

Los compuestos como los definidos del primer al tercer aspecto se pueden ensayar para determinar la actividad biológica *in vitro* en el ensayo de hCa_v2.2 de acuerdo con los siguientes estudios:

Métodos

5 *Biología celular*

Se crearon líneas celulares estables que expresaban la subunidad α de Ca_v2.2 humano (α_{1B}), junto con las subunidades auxiliares $\beta 3$ y $\alpha 2\delta 1$ humanas, tras la transfección secuencial y la selección de células renales embrionarias humanas (HEK293). Las células HEK293 se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco/medio F12 (Invitrogen, N° de cat. 041-95750V) que contenía suero bovino fetal a 10 %, con L-glutamina añadida (2 mM; 10
Invitrogen, N° de cat. 25030-024) y aminoácidos no esenciales (5 %; Invitrogen, N° de cat. 11140-035). Inicialmente, las células HEK293 se transfectaron con dos vectores plasmídicos para la expresión de la subunidad α de hCa_v2.2 (pCIN5-hCa_v2.2, que porta un marcador de resistencia a la neomicina) y la subunidad $\beta 3$ de hCa_v (pCIH-hCa_v $\beta 3$, que porta un marcador de resistencia a la higromicina). Se aislaron líneas de células clonales tras la selección en medios suplementados con 0,4 mg/ml de Geneticina G418 (Invitrogen, N° de cat. 10131-027) y 0,1 mg/ml de higromicina (Invitrogen, N° de cat. 10687-010). Dichas líneas celulares clonales se evaluaron para determinar la 15
expresión de Ca_v2.2 $\alpha/\beta 3$ mediada por corriente usando la tecnología de electrofisiología de matriz planar de IonWorks (descrita más adelante). Se identificó una línea clonal que daba un nivel razonable de expresión de Ca_v2.2 $\alpha/\beta 3$ mediada por corriente. Se transfectó dicha línea celular con un vector plasmídico para la expresión de la subunidad $\alpha 2\delta 1$ humana (pCIP- $\alpha 2\delta 1$ que porta un marcador de resistencia a la puomicina) y se aislaron las líneas 20
celulares clonales tras la selección en medios que contenían 0,62 μ g/ml de puomicina (Sigma, N° de cat. P-7255), además de 0,4 mg/ml de Geneticina G418 y 0,1 mg/ml de higromicina. Se identificaron varias líneas celulares que daban niveles potentes de expresión de Ca_v2.2 $\alpha/\beta 3/\alpha 2\delta 1$ mediada por corriente, y se seleccionó uno de ello para la caracterización de compuestos. La expresión de las tres subunidades en dicha línea celular se mantuvo de forma continua mediante la inclusión de G418 (0,4 mg/ml), higromicina (0,1 mg/ml) y puomicina (0,62 μ g/ml). Las células 25
se mantuvieron a 37 °C en un entorno humidificado que contenía CO₂ a 5 % en aire. Se liberaron las células de los matraces de cultivo T175 para el paso y la recolección usando TrpLE (Invitrogen, N° de cat. 12604-013).

Preparación celular

Se cultivaron las células hasta una confluencia de 30 a 60 % en matraces T175 y se mantuvieron a 30 °C durante 24 h antes del registro. Se elevaron las células eliminado el medio de cultivo, se lavaron con PBS exento de Ca²⁺ 30
(Invitrogen, N° de cat.14190-094) y se incubaron con 3 ml de TrpLE (Invitrogen, N° de cat. 12604-013) caliente (37 °C) durante 6 minutos. Se suspendieron las células elevadas en 10 ml de tampón extracelular. A continuación, se dispuso la suspensión celular en un tubo de 15 ml y se centrifugó durante 2 min a 700 rpm. Tras la centrifugación, se separó el líquido sobrenadante y se volvió a suspender el sedimento celular en 4,5 ml de solución extracelular.

Electrofisiología

Se registraron las corrientes a temperatura ambiente (21-23 °C) usando la tecnología de electrofisiología de matriz planar IonWorks (Molecular Devices Corp.). Los protocolos de estimulación y adquisición de datos se llevaron a cabo usando un microordenador (Dell Pentium 4). Para determinar las resistencias de los huecos del electrodo 35
planar (Rp), se aplicó una diferencia de potencial de 10 mV, 160 ms, a través de cada hueco. Estas mediciones se realizaron antes de la adición de las células. Tras la adición de las células, se realizó un ensayo de sellado antes de hacer circular el antibiótico (anfotericina) para conseguir el acceso intracelular. En todos los experimentos, se 40
restaron las fugas aplicando un prepulso hiperpolarizante (10 mV) de 160 ms, 200 ms antes de los pulsos de ensayo para medir la conductancia de fuga. Se aplicaron pulsos de ensayo escalonados desde el potencial de mantenimiento (V_H) de -90 mV a +10 mV durante 20 ms, y se repitieron 10 veces a una frecuencia de 10 Hz. En todos los experimentos, se realizó el protocolo de pulsos de ensayo en ausencia (lectura previa) y presencia (lectura 45
posterior) de un compuesto. Las lecturas previas y posteriores se separaron mediante la adición de un compuesto seguido de una incubación de 3-3,5 min.

Soluciones y fármacos

La solución intracelular contenía lo siguiente (en mM): K-gluconato 120, KCl 20 mM, MgCl₂ 5, EGTA 5, HEPES 10, ajustado a pH 7,3. La anfotericina se preparó como una solución madre de 30 mg/ml y se diluyó a una concentración 50
de trabajo final de 0,2 mg/ml en solución de tampón intracelular. La solución extracelular contenía lo siguiente (en mM): Na-gluconato 120, NaCl 20, MgCl₂ 1, HEPES 10, BaCl₂ 5, ajustado a pH 7,4.

Los compuestos se prepararon en DMSO como soluciones madre 10 mM y se realizaron diluciones seriadas (1:3) posteriores. Finalmente, se diluyeron los compuestos 1:100 en solución externa, generando una concentración final en DMSO de 1 %.

55

Análisis de datos

5 Se analizaron los registros y se filtraron usando la resistencia de sellado ($>40\text{ M}\Omega$), reducción de resistencia ($>35\%$) y amplitud de corriente máxima ($>200\text{ pA}$) en ausencia de compuesto para eliminar las células no adecuadas del posterior análisis. Se usaron comparaciones emparejadas entre las adiciones antes de compuesto y después de compuesto para determinar el efecto inhibitor de cada compuesto. Se determinaron las concentraciones de compuestos necesarias para inhibir la corriente generada por el primer pulso despolarizante en 50% (pIC_{50} tónica) mediante el ajuste de la ecuación de Hill a los datos de respuesta a la concentración. Además, se determinaron las propiedades inhibitoras dependientes del uso de los compuestos evaluando el efecto de los compuestos en el décimo frente al primer pulso despolarizante. Se determinó la proporción del décimo con respecto al primer pulso en ausencia y en presencia de fármaco, y se calculó el $\%$ de inhibición dependiente del uso. Los datos se ajustaron usando la misma ecuación que para pIC_{50} tónico, y se determinó la concentración que produce 30% de inhibición (pUD_{30} dependiente del uso).

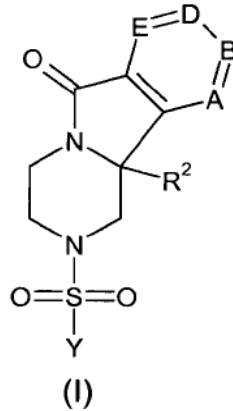
10 Los compuestos 1 a 7, 12 a 15, 18, 20, 21, 23, 24, 25, 26 y 27 se ensayaron en el ensayo de hCav2.2. Los compuestos se ensayaron de la forma descrita en el presente documento. Todos los compuestos ensayados se analizaron una o más veces (hasta 8 veces). Pueden surgir variaciones en los valores pUD_{30} y pIC_{50} entre los ensayos.

15 Los compuestos 1 a 7, 13 a 15, 18, 20, 21, 23, 24, 25, 26 y 27 mostraron un valor pUD_{30} de 4,5 o superior a 4,5. Los compuestos 1, 2, 4, 6, 7, 14, 18, 20/21 (Enantiómero más lento), 23, 24, 25, 26 y 27 mostraron un valor de pUD_{30} de 5,0 o superior a 5,0. Los compuestos 2, 4, 18, 23, 24, 25 y 27 mostraron un valor pUD_{30} de 5,5 o superior a 5,5. El Compuesto 2 mostró un valor de pUD_{30} de 5,7.

20 Los compuestos 18 y 24/25 (enantiómero más lento) mostraron un valor de pIC_{50} de 4,5 o superior a 4,5. Ningún compuesto mostró un valor de pIC_{50} de 5,0 o superior a 5,0. El Compuesto 2 mostró un valor de pIC_{50} de 4,0.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

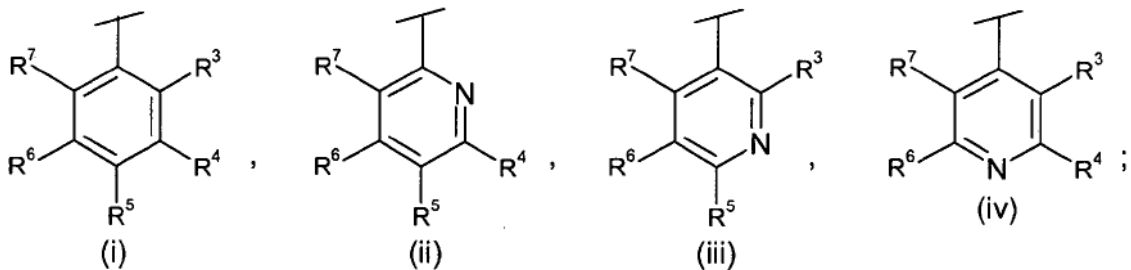


en la que

- 5 (a) A es N, B es CR^{1b}, D es CR^{1d} y E es CR^{1e}; o
 (b) B es N, A es CR^{1a}, D es CR^{1d} y E es CR^{1e}; o
 (c) D es N, A es CR^{1a}, B es CR^{1b} y E es CR^{1e}; o
 (d) E es N, A es CR^{1a}, B es CR^{1b} y D es CR^{1d};

R^{1a}, R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} se seleccionan, de manera independiente, entre H y alquilo C₁₋₄; R² es H o metilo;

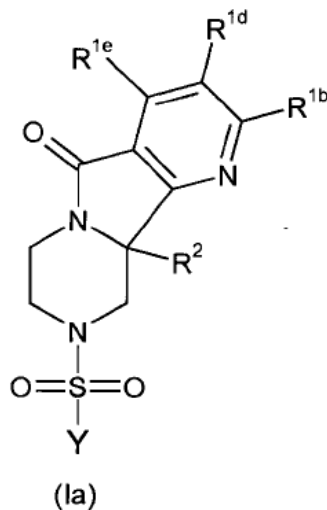
10 Y se selecciona entre:



R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan de manera independiente H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄, de modo que al menos 1 de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es un grupo distinto de H; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

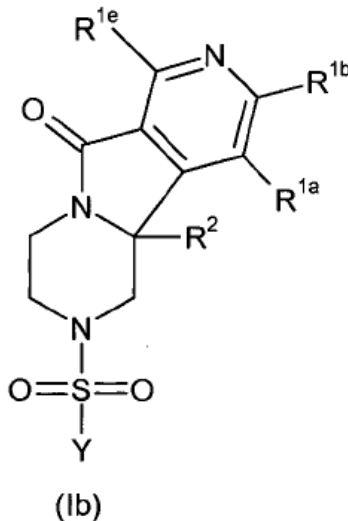
15

2. El compuesto según lo definido en la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (1a):



en la que R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} se seleccionan, de manera independiente, entre H y alquilo C₁₋₄.

3. El compuesto según lo definido en la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (1b):



- 5
- en la que R^{1a}, R^{1b} y R^{1e} se seleccionan, de manera independiente, entre H y alquilo C₁₋₄.
4. El compuesto según lo definido en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^{1b}, R^{1d}, R^{1e} y R² son H.
5. El compuesto según lo definido en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^{1b}, R^{1d}, R^{1e} son H, y R² es metilo.
- 10 6. El compuesto según lo definido en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^{1d} y R^{1e} son H, R^{1b} es metilo y R² es metilo.
7. El compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y es (i); R³ y R⁷ se seleccionan entre H o metilo; R⁴ y R⁶ son H; y R⁵ se selecciona entre metoxi o isopropiloxi, trifluorometilo, ciano y difluorometoxi.
- 15 8. El compuesto según lo definido en la reivindicación 7, en el que R³ es metilo, R⁴ es H, R⁵ es trifluorometilo o ciano, R⁶ es H y R⁷ es H.
9. El compuesto según lo definido en la reivindicación 7, en el que R³ es metilo, R⁴ es H, R⁵ es ciano o metoxi, R⁶ es H y R⁷ es metilo.
- 20 10. El compuesto según lo definido en la reivindicación 7, en el que R³ es H, R⁴ es H, R⁵ es isopropiloxi o difluorometoxi, R⁶ es H y R⁷ es H.

11. El compuesto según lo definido en la reivindicación 1, que se selecciona entre:

- 9-[[4-(Etiloxi)fenil]sulfonil]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 2-Metil-9-({4-[(1-metiletil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 3-[(2-Metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 5 2-Metil-9-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 3-Metil-4-[(2-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 9-[[2,6-Dimetil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 4-Cloro-2-[(2-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 10 4-[(2-Metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]-3-(trifluorometil)benzonitrilo;
 3-Cloro-4-[(2-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 9-[[4-(Etiloxi)-2,5-dimetilfenil]sulfonil]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-[[4-Fluoro-2-metilfenil]sulfonil]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 2-Metil-9-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 15 2-Metil-9-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-[[4-[(Difluorometil)oxi]fenil]sulfonil]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 2-Metil-9-[[6-metil-2-piridinil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 2-Metil-9-[[5-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 2-Metil-9-({[4-(trifluorometil)fenil]metil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 20 2-Metil-9-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 4-Metil-2-[(2-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 (10aS)-9-[[4-(Etiloxi)fenil]sulfonil]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 (10aR)-9-[[4-(Etiloxi)fenil]sulfonil]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 25 9-[[4-(Etiloxi)fenil]sulfonil]-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-[[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 (10aS)-9-[[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 (10aR)-9-[[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 30 2-[[4-(Trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
 2-[[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
 2-Metil-9-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 3,5-Dimetil-4-[(2-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 35 2,6-Dimetil-4-[(2-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 9-[[2,6-Dimetil-4-piridinil]sulfonil]-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 2-Metil-9-[[5-metil-2-piridinil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 2-Metil-9-[[4-metil-2-piridinil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 2-Metil-9-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 40 2-Metil-9-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-({3-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 2-Metil-9-({2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-({4-[(Difluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 45 9-({4-[(Fluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-({4-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-({3-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 50 9-({4-[(1-Metiletil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 3-[(5-Oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 9-[[4-(Trifluorometil)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 3-Metil-4-[(5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 9-[[2,6-Dimetil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 55 4-Cloro-2-[(5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 4-[(5-Oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]-3-(trifluorometil)benzonitrilo;
 3-Cloro-4-[(5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 9-[[4-(Etiloxi)-2,5-dimetilfenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-[[4-Fluoro-2-metilfenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 60 9-[[4-[(Difluorometil)oxi]fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-({4-[(Trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 3,5-Dimetil-4-[(5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 2,6-Dimetil-4-[(5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 9-[[3-(Trifluorometil)fenil]sulfonil]-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 65 9-({3-[(Trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;

- 9-({3-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-({2-Metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-({4-[(Difluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-({4-[(Fluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 5 9-({4-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-({3-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 10a-Metil-9-({2-metil-4-(trifluorometil)fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-
 ona;
 10a-Metil-9-({4-[(1-metiletil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 10 3-[(10a-Metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzoniitrilo;
 10a-Metil-9-({4-(trifluorometil)fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 3-Metil-4-[(10a-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzoniitrilo;
 9-({2,6-Dimetil-4-(metiloxi)fenil}sulfonil)-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-
 ona;
 15 4-Cloro-2-[(10a-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzoniitrilo;
 4-[(10a-Metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]-3-
 (trifluorometil)benzoniitrilo;
 3-Cloro-4-[(10a-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzoniitrilo;
 9-({4-(Etiloxi)-2,5-dimetilfenil}sulfonil)-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-
 20 ona;
 9-[(4-Fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-({4-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 10a-Metil-9-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 25 3,5-Dimetil-4-[(10a-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-
 il)sulfonil]benzoniitrilo;
 2,6-Dimetil-4-[(10a-metil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-
 il)sulfonil]benzoniitrilo;
 10a-Metil-9-({3-(trifluorometil)fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 10a-Metil-9-({3-(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 30 9-({3-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 10a-Metil-9-({2-metil-4-(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-
 5(7H)-ona;
 9-({4-[(Difluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-
 35 5(7H)-ona;
 9-({4-[(Fluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-
 5(7H)-ona;
 9-({4-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-({3-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-10a-metil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 40 2,10a-Dimetil-9-({2-metil-4-(trifluorometil)fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-
 5(7H)-ona;
 9-({4-(Etiloxi)fenil}sulfonil)-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 2,10a-Dimetil-9-({4-[(1-metiletil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-
 ona;
 3-[(2,10a-Dimetil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]benzoniitrilo;
 45 2,10a-Dimetil-9-({4-(trifluorometil)fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 4-[(2,10a-Dimetil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]-3-
 metilbenzoniitrilo;
 9-({2,6-Dimetil-4-(metiloxi)fenil}sulfonil)-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-
 5(7H)-ona;
 50 4-Cloro-2-[(2,10a-dimetil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-
 il)sulfonil]benzoniitrilo;
 4-[(2,10a-Dimetil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]-3-
 (trifluorometil)benzoniitrilo;
 3-Cloro-4-[(2,10a-dimetil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-
 55 il)sulfonil]benzoniitrilo;
 9-({4-(Etiloxi)-2,5-dimetilfenil}sulfonil)-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-
 ona;
 9-[(4-Fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-ona;
 9-({4-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-2,10a-dimetil-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-
 60 ona;
 2,10a-Dimetil-9-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-8,9,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-5(7H)-
 ona;
 4-[(2,10a-Dimetil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]-3,5-
 dimetilbenzoniitrilo;
 65 4-[(2,10a-Dimetil-5-oxo-7,8,10,10a-tetrahidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-9(5H)-il)sulfonil]-2,6-
 dimetilbenzoniitrilo;

- 5 2-[[4-(Etiloxi)-2,5-dimetilfenil]sulfonil]-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
 2-[(4-Fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
 2-({4-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
 7-Metil-2-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
 3,5-Dimetil-4-[(7-metil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 2,6-Dimetil-4-[(7-metil-6-oxo-3,4,6,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)sulfonil]benzonitrilo;
 7-Metil-2-({3-(trifluorometil)fenil}sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
 7-Metil-2-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
 10 2-({3-[(Difluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
 7-Metil-2-({2-metil-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-
 ona;
 2-({4-[(Difluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-
 ona;
 15 2-({4-[(Fluorometil)oxi]-2-metilfenil}sulfonil)-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-
 ona;
 2-({4-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona; y
 2-({3-[(Fluorometil)oxi]fenil}sulfonil)-7-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirido[4',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 12. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

13. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o en la profilaxis del dolor.

14. Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

- 25 15. Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.