

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 420**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 241/06 (2006.01)

C07D 207/337 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2011 PCT/IB2011/001594**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2011 WO11161537**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2011 E 11781590 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2588480**

54 Título: **Derivados de 3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida, su preparación y uso terapéutico de los mismos**

30 Prioridad:
03.06.2010 FR 1054372

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.02.2017

73 Titular/es:
**SANOFI (100.0%)
54, rue de la Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:
**COTE-DES-COMBES, SYLVAIN;
FROISSANT, JACQUES;
GIBERT, JEAN-FRANÇOIS;
MARGUET, FRANK;
PACAUD, CHRISTOPHE;
PUECH, FRÉDÉRIC y
RAVET, ANTOINE**

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 603 420 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).

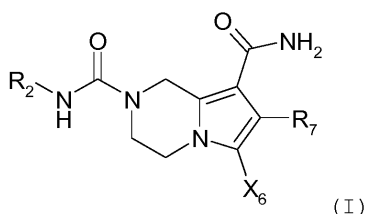
DESCRIPCIÓN

Derivados de 3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida, su preparación y uso terapéutico de los mismos

5 La presente invención se refiere a derivados de 3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida, a un procedimiento para su preparación y a su uso terapéutico, en el tratamiento o la prevención de enfermedades que implican caseína quinasa 1 épsilon y/o caseína quinasa 1 delta.

10 El documento EP1436291 se dirige a indolizinas, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso farmacéutico en el tratamiento de estados patológicos capaces de ser modulados por la inhibición de la actividad de JNK. El problema técnico de acuerdo con la presente invención es el de obtener nuevos compuestos que inhiban las enzimas CK1epsilon y/o CK1delta, a fin de modificar el ritmo circadiano, y que pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos ligados al ritmo circadiano.

Un objeto de la presente descripción son compuestos que corresponden a la fórmula general (I):



en la cual

15 R₂ representa:

- un grupo alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆tio-alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, hidroxil-alquilo C₁₋₁₀, hidroxil-alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-oxiimino-alquilo C₁₋₁₀,

- un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, fluorocicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxil-cicloalquilo C₃₋₁₀,

20 - un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido con uno o dos grupos elegidos independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, fluoroalquilo C₁₋₁₀ y alquil C₁₋₁₀-oxiimino,

- un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, azufre y la forma óxido o dióxido de azufre, estando este grupo heterocíclico posiblemente sustituido con uno o más grupos de entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆,

25 - un grupo alquilo C₁₋₁₀ sustituido con un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, azufre y la forma de óxido o dióxido de azufre, estando este grupo heterocíclico posiblemente sustituido con uno o más grupos de entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆;

X₆ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆ o ciano;

30 R₇ representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes X₇, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de manera independiente;

X₇ representa:

- un átomo de halógeno elegido entre átomos de flúor, cloro y bromo, o un grupo elegido entre:

35 - hidroxilo,

- alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

- hidroxil-alquilo C₁₋₆, hidroxil-cicloalquilo C₃₋₇, hidroxil-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

- alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆,

- alquil C₁₋₆tio, cicloalquil C₃₋₇-tio, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆tio,

40 - arilo, aril-alquilo C₁₋₆,

- ariloxi, aril-alcoxi C₁₋₆,

- fluoroalquilo C₁₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₇, fluorocicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

- fluoroalcoxi C₁₋₆, fluorocicloalcoxi C₃₋₇, fluorocicloalquil C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆,

- ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, ciano-alcoxi C₁₋₆,

45 - NR_aR_b, NR_cCOR_d, NR_cSO₂R_d, NR_cSO₂NR_aR_b, CONR_aR_b, CON(OR_c)R_d,

- un grupo heteroarilo,

estando los grupos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre átomos de flúor, cloro y bromo o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₆ o ciano,

R_a y R_b representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ o, alternativamente, forman con el átomo que les porta un anillo elegido de azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina y piperazina, estando este anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

5 R_c y R_d representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un primer subgrupo de compuestos está formado por los compuestos de fórmula general (I) para los que:

R₂ representa:

10 - un grupo alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆-tio-alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, hidroxil-alquilo C₁₋₁₀, hidroxil-alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, hidroxil-cicloalquilo C₃₋₁₀, fluoroalquilo C₁₋₁₀, fluorocicloalquilo C₃₋₁₀,

15 - un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, azufre y la forma óxido o dióxido de azufre, estando este grupo heterocíclico posiblemente sustituido con uno o más grupos de entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆,

20 - un grupo alquilo C₁₋₁₀ sustituido con un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, azufre y la forma de óxido o dióxido de azufre, estando este grupo heterocíclico posiblemente sustituido con uno o más grupos de entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆;

X₆ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆ o ciano;

R₇ representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes X₇, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de manera independiente;

25 X₇ representa:

- un átomo de halógeno elegido entre átomos de flúor, cloro y bromo,

o un grupo elegido entre:

- hidroxilo,

- alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

30 - hidroxil-alquilo C₁₋₆, hidroxil-cicloalquilo C₃₋₇, hidroxil-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

- alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆,

- alquil C₁₋₆-tio, cicloalquil C₃₋₇-tio, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-tio,

- arilo, aril-alquilo C₁₋₆,

- ariloxi, aril-alcoxi C₁₋₆,

35 - fluoroalquilo C₁₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₇, fluorocicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

- fluoroalcoxi C₁₋₆, fluorocicloalcoxi C₃₋₇, fluorocicloalquil C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆,

- ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, ciano-alcoxi C₁₋₆,

- NR_aR_b, NR_cCOR_d, NR_cSO₂R_d, NR_cSO₂NR_aR_b, CONR_aR_b, CON(OR_c)R_d,

- un grupo heteroarilo,

40 estando los grupos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre átomos de flúor, cloro y bromo o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₆ o ciano,

R_a y R_b representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ o, alternativamente, forman con el átomo que les porta un anillo elegido de azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina y piperazina, estando este anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

45 R_c y R_d representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un segundo subgrupo de compuestos está formado por compuestos en los cuales R₂ representa:

50 - un grupo alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, hidroxil-alquilo C₁₋₁₀, hidroxil-alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₁₀,

- un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, fluorocicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxil-cicloalquilo C₃₋₁₀,

55 - un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, fluoroalquilo C₁₋₁₀ y alquil C₁₋₁₀-oximino,

- un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo elegido entre oxígeno o un átomo de azufre en forma de dióxido, estando este grupo heterocíclico posiblemente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

60 - un grupo alquilo C₁₋₁₀ sustituido con un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo de oxígeno, estando este grupo heterocíclico posiblemente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆;

y X₆ y R₇ son como se definen en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de fórmula general (I), un tercer subgrupo de compuestos está formado por compuestos en los cuales R₂ representa:

- 5 - un grupo alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-cicloalquilo C₃₋₇, alcoxí C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, hidroxi-alquilo C₁₋₁₀, hidroxi-alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, hidroxi-cicloalquilo C₃₋₁₀, fluoroalquilo C₁₋₁₀, fluorocicloalquilo C₃₋₁₀,
 - un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en forma de dióxido;
 y X₆ y R₇ son como se definen en la fórmula general (I).

10 Entre los compuestos de fórmula general (I), un cuarto subgrupo de compuestos está formado por compuestos en los cuales R₂ representa:

- un grupo alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-cicloalquilo C₃₋₇, alcoxí C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, hidroxi-alquilo C₁₋₁₀, hidroxi-alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, hidroxi-cicloalquilo C₃₋₁₀, fluoroalquilo C₁₋₁₀, fluorocicloalquilo C₃₋₁₀;

15 y X₆ y R₇ son como se definen en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de fórmula general (I), un quinto subgrupo de compuestos está formado por compuestos en los cuales R₂ representa:

- un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en forma de dióxido;

20 y X₆ y R₇ son como se definen en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de fórmula general (I), un sexto subgrupo de compuestos está formado por compuestos para los que R₂ representa un grupo elegido entre:

- 25 - *ciclo*-propilo
 - *iso*-propilo
 - *iso*-butilo
 - *terc.*-butilo
 - *ciclo*-propilmetilo
 - 3-metil-butilo
 30 - 2,2-dimetil-propilo
 - 2-etil-butilo
 - 3,3-dimetil-butilo
 - *ciclo*-hexilo
 - *ciclo*-hexilmetilo
 - 1,1'-bi(*ciclo*-propil)-1-ilo
 35 - 2,4,4-trimetilpentan-2-ilo
 - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo
 - hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-ilo o
 - triciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-ilo
 - adamantan-1-ilo o
 40 - triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilo
 - 2,2,2-trifluoro-etilo
 - (2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo
 - (2*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo
 - 3,3,3-trifluoro-propilo
 45 - 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo
 - 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo
 - 4,4,4-trifluoro-butilo
 - 4,4-difluoro-*ciclo*-hexilo
 - 4-hidroxi-*ciclo*-hexilo
 50 - 4-*terc.*-butoximino-ciclohexilo
 - 4-metoximino-ciclohexilo
 - 4-hidroxi-4-metil-ciclohexilo
 - 4-hidroxi-4-trifluorometil-ciclohexilo
 - 3-hidroxi-2,2-dimetil-propilo
 55 - [1-(hidroximetil)*ciclo*-propil]metilo
 - 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo
 - tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo
 - 2,2-dimetil-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo

- 5
- 2,6-dimetil-tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo
 - oxetan-3-ilo
 - 3-metil-oxetan-3-ilmétilo
 - tetrahydro-furan-3-ilo
 - 1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-ilo
 - 1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-ilo,
- y X₆ y R₇ son como se definen en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de fórmula general (I), un séptimo subgrupo de compuestos está formado por compuestos para los que R₂ representa un grupo elegido entre:

- 10
- *ciclo*-propilo
 - *iso*-propilo
 - *iso*-butilo
 - *terc.*-butilo
- 15
- *ciclo*-propilmétilo
 - 3-metil-butilo
 - 2,2-dimetil-propilo
 - 2-etil-butilo
 - 3,3-dimetil-butilo
 - *ciclo*-hexilo
- 20
- *ciclo*-hexilmétilo
 - 1,1'-bi(*ciclo*-propil)-1-ilo
 - 2,4,4-trimetilpentan-2-ilo
 - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo
 - hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-ilo o
- 25
- triciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-ilo
 - adamantan-1-ilo o
 - triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilo
 - 2,2,2-trifluoro-etilo
 - (2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo
- 30
- 3,3,3-trifluoro-propilo
 - 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo
 - 4,4,4-trifluoro-butilo
 - 4,4-difluoro-*ciclo*-hexilo
 - 4-hidroxi-*ciclo*-hexilo
- 35
- 3-hidroxi-2,2-dimetil-propilo
 - [1-(hidroximetil)*ciclo*-propil]métilo
 - 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo
 - tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo
 - oxetan-3-ilo
- 40
- tetrahydro-furan-3-ilo
 - 1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-ilo
 - 1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-ilo,
- y X₆ y R₇ son como se definen en la fórmula general (I).

- 45
- Entre los compuestos de fórmula general (I), un octavo subgrupo de compuestos está formado por compuestos para los que X₆ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o ciano; y R₂ y R₇ son como se definen en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de fórmula general (I), un noveno subgrupo de compuestos está formado por compuestos para los que X₆ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o el grupo ciano; y R₂ y R₇ son como se definen en la fórmula general (I).

- 50
- Entre los compuestos de fórmula general (I), un décimo subgrupo de compuestos está formado por compuestos para los que X₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; y R₂ y R₇ son como se definen en la fórmula general (I).

- 55
- Entre los compuestos de fórmula general (I), un undécimo subgrupo de compuestos está formado por compuestos para los que X₆ representa un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo metilo, ciclopropilo o ciano; y R₂ y R₇ son como se definen en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de fórmula general (I), un duodécimo subgrupo de compuestos está formado por compuestos para los que R₇ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes X₇, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos independientemente entre:

- 5 - un átomo de flúor o cloro
o un grupo elegido entre
- 10 - alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇,
- alcoxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆,
- alquil C₁₋₆tio,
- arilo,
- ariloxi, aril-alcoxi C₁₋₆,
- fluoroalquilo C₁₋₆,
- fluoroalcoxi C₁₋₆,
- ciano, ciano-alcoxi C₁₋₆,
- NR_aR_b, NR_cSO₂R_d, NR_cSO₂NR_aR_b, CONR_aR_b, CON(O_c)R_d,
- 15 - heteroarilo elegido entre los grupos oxadiazolilo y pirazolilo, opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₆, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con un átomo de flúor,
R_a y R_b representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o, alternativamente, forman con el átomo que los porta un anillo elegido de entre pirrolidina y morfolina,
R_c y R_d representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆,
20 y R₂ y X₆ son como se definen en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de fórmula general (I), un decimotercer subgrupo de compuestos está formado por compuestos para los que R₇ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes X₇, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos independientemente entre:

- 25 - un átomo de flúor o cloro,
- metilo o isopropilo, *ciclo*-hexilo,
- metoxi, butoxi, *ciclo*-propilmetoxi,
- metilsulfanilo,
- fenilo,
- fenoxi,
- 30 - benciloxi, 4-fluorobenciloxi,
- trifluorometilo,
- trifluorometoxi,
- ciano, cianometoxi,
- 35 - 4-dimetilamino, morfolin-4-ilo, metanosulfonilamino, (dimetilsulfamoil)amino, dimetilcarbamoilo, *ciclo*-propilcarbamoilo, pirrolidina-1-carbonilo, metoxi-metil-carbamoilo y
- 5-metil-[1.3.4] oxadiazol-2-ilo, pirazol-1-ilo;
y R₂ y X₆ son como se definen en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de fórmula general (I), un decimocuarto subgrupo de compuestos está formado por compuestos para los que R₇ representa un grupo naftilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes X₇, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de manera independiente como se ha descrito previamente para los compuestos de fórmula general (I), y R₂ y X₆ son como se definen en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de fórmula general (I), un decimoquinto subgrupo de compuestos está formado por compuestos para los que R₇ representa un grupo naftilo no sustituido, y R₂ y X₆ son como se definen en la fórmula general (I).

- 45 Entre los compuestos de fórmula general (I), un decimosexto subgrupo de compuestos está formado por los compuestos de fórmula general (I) en la que tanto R₂ y/o R₇ y/o X₆ y/o X₇ son como se definen en los subgrupos anteriores.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un decimoséptimo subgrupo de compuestos está formado por los compuestos de fórmula general (I) para los que:

- 50 R₂ representa:
- un grupo alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, hidroxil-alquilo C₁₋₁₀, hidroxil-alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₁₀,
- un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, fluorocicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxil-cicloalquilo C₃₋₁₀,
- un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido con uno o dos grupos elegidos independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, fluoroalquilo C₁₋₁₀ y alquil C₁₋₁₀-oximino,
55 - un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo elegido entre oxígeno, o un átomo de azufre en forma de dióxido, estando este grupo heterocíclico posiblemente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

- un grupo alquilo C₁₋₁₀ sustituido con un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo de oxígeno, estando este grupo heterocíclico posiblemente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

5 R₇ representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes X₇, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de manera independiente de:

- un átomo de fluoro o cloro,
- o un grupo elegido entre
- alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇,
- alcoxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆,
- 10 - alquil C₁₋₆tio,
- arilo,
- ariloxi, aril-alcoxi C₁₋₆,
- fluoroalquilo C₁₋₆,
- fluoroalcoxi C₁₋₆,

15 - ciano, ciano-alcoxi C₁₋₆,

- NR_aR_b, NR_cSO₂R_d, NR_cSO₂NR_aR_b, CONR_aR_b, CON(OR_c)R_d,

- heteroarilo, elegido entre grupos oxadiazolilo y pirazolilo, opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₆, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con un átomo de flúor,

20 R_a y R_b representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o, alternativamente, forman con el átomo que les porta un anillo seleccionado de entre pirrolidina y morfolina,

R_c y R_d representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un decimoctavo subgrupo de compuestos está formado por los compuestos de fórmula general (I) para los que:

25 R₂ representa:

- un grupo alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, hidroxialquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₃₋₁₀, fluoroalquilo C₁₋₁₀, fluorocicloalquilo C₃₋₁₀,

30 - un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en forma de dióxido,

X₆ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o ciano;

R₇ representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes X₇, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de manera independiente de:

- un átomo de fluoro o cloro
- o un grupo elegido entre
- alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇,
- alcoxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆,
- 35 - alquil C₁₋₆tio,
- arilo,
- ariloxi, aril-alcoxi C₁₋₆,
- fluoroalquilo C₁₋₆,
- fluoroalcoxi C₁₋₆,

40 - ciano, ciano-alcoxi C₁₋₆,

- NR_aR_b, NR_cSO₂R_d, NR_cSO₂NR_aR_b, CONR_aR_b, CON(OR_c)R_d,

45 - heteroarilo, elegido entre grupos oxadiazolilo y pirazolilo, opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₆, estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con un átomo de flúor,

R_a y R_b representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o, alternativamente, forman con el átomo que les porta un anillo seleccionado de entre pirrolidina y morfolina,

50 R_c y R_d representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.

La presente invención se refiere a un decimonoveno subgrupo de compuestos formados por los compuestos de fórmula general (I) para los que:

R₂ representa:

55 - un grupo alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquilC₁₋₆tio-alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, hidroxialquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-oximino-alquilo C₁₋₁₀,

- un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, fluorocicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₃₋₁₀,

- un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido con uno o dos grupos elegidos independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, fluoroalquilo C₁₋₁₀ y alquil C₁₋₁₀-oximino,

60 - un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, azufre y la forma óxido o dióxido de azufre, estando este grupo heterocíclico posiblemente sustituido con uno o más grupos de entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ y fluoroalquilo C₁₋₆, eligiéndose este grupo heterocíclico de entre oxetanilo, tetrahydrofurilo, tetrahydro-2H-pirano, oxepanilo, tietanilo,

tetrahidrotiofenilo, tetrahidro-2*H*-tiopirano, tiepanilo, 1,1-dioxidotietano, 1,1-dioxidotetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirano y 1,1-dioxidotiepanilo;

- un grupo alquilo C₁₋₁₀ sustituido con un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, azufre y la forma óxido o dióxido de azufre, estando este grupo heterocíclico posiblemente sustituido con uno o más grupos de entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, eligiéndose este grupo heterocíclico de entre oxetano, tetrahidrofurilo, tetrahidro-2*H*-pirano, oxepano, tietano, tetrahidrotiofenilo, tetrahidro-2*H*-tiopirano, tiepanilo, 1,1-dioxidotietano, 1,1-dioxidotetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirano y 1,1-dioxidotiepanilo;

X₆ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo

C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆ o ciano;

R₇ representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes X₇, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de manera independiente;

X₇ representa:

- un átomo de halógeno elegido entre átomos de flúor, cloro y bromo o un grupo elegido entre:

- hidroxilo,

- alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

- hidroxi-alquilo C₁₋₆, hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇, hidroxi-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

- alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆,

- alquil C₁₋₆tio, cicloalquil C₃₋₇tio, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆tio,

- arilo, aril-alquilo C₁₋₆,

- ariloxi, aril-alcoxi C₁₋₆,

- fluoroalquilo C₁₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₇, fluorocicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

- fluoroalcoxi C₁₋₆, fluorocicloalcoxi C₃₋₇, fluorocicloalquil C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆,

- ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, ciano-alcoxi C₁₋₆,

- NR_aR_b, NR_cCOR_d, NR_cSO₂R_d, NR_cSO₂NR_aR_b, CONR_aR_b, CON(OR_c)R_d,

- un grupo heteroarilo,

estando los grupos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre los átomos de flúor, cloro y bromo o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₆ o ciano, eligiéndose el grupo arilo de fenilo y naftilo, y eligiéndose el grupo heteroarilo entre piridilo, pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo;

R_a y R_b representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ o, alternativamente, forman con el átomo que les porta un anillo seleccionado de entre azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina y piperazina, estando este anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

R_c y R_d representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆.

Entre los compuestos de fórmula general (I), se pueden mencionar los siguientes compuestos (nomenclatura IUPAC generada con el software ACD Name):

1. *N*²-*tert*-butil-7-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
2. *N*²-*tert*-butil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
3. *N*²-*tert*-butil-6-metil-7-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
4. *N*²-*tert*-butil-7-(4-metoxifenil)-6-metil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
5. *N*²-*tert*-butil-6-metil-7-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
6. *N*²-6-di-ciclo-propil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
7. 6-ciclo-propil-7-fenil-*N*²-(*iso*-propil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
8. 6-ciclo-propil-7-(4-metoxifenil)-*N*²-(*iso*-propil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
9. 6-ciclo-propil-7-fenil-*N*²-(*iso*-butil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
10. *N*²-*tert*-butil-6-ciclo-propil-7-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
11. *N*²-*tert*-butil-6-ciclo-propil-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
12. *N*²-*tert*-butil-6-ciclo-propil-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
13. *N*²-*tert*-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(*iso*-propil) fenil]-3,4-dihidropirrol [1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
14. *N*²-*tert*-butil-7-(4-ciclo-hexilfenil)-6-ciclo-propil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
15. 7-(bifenil-4-il)-*N*²-*tert*-butil-6-ciclo-propil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
16. *N*²-*tert*-butil-6-ciclo-propil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
17. *N*²-*tert*-butil-6-ciclo-propil-7-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
18. *N*²-*tert*-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(ciclo-propilcarbamoil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
19. *N*²-*tert*-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbamoil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,

20. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[4-[metoxi(metil)carbamoil]fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
21. *N*²-*terc.*-butil-7-(3-cianofenil)-6-*ciclo*-propil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
- 5 22. *N*²-*terc.*-butil-7-(4-cianofenil)-6-*ciclo*-propil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
23. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
24. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
- 10 25. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-(naftalen-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
26. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[3-[(dimetilsulfamoi)amino]fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
27. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[3-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
- 15 28. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[4-(dimetilamino)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
29. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[4-[(metilsulfoni)amino]fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
30. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
- 20 31. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida
32. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-(3-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
33. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[3-(*ciclo*-propilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
- 25 34. 7-[3-(benciloxi)fenil]-*N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
35. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
36. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[4-(metoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
- 30 37. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[4-(*ciclo*-propilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
38. 7-(4-butoxifenil)-*N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
39. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
40. 7-[4-(benciloxi)fenil]-*N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
- 35 41. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
42. *N*²-*terc.*-butil-7-[3-cloro-4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil]-6-*ciclo*-propil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
43. *N*²-*terc.*-butil-7-[4-(cianometoxi)fenil]-6-*ciclo*-propil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
- 40 44. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
45. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-(2-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
46. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
- 45 47. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
48. *N*²-*terc.*-butil-6-*ciclo*-propil-7-[4-(metilsulfanil)fenil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
49. *N*²-*ciclo*-hexil-6-*ciclo*-propil-7-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
50. *N*²-(*ciclo*-hexilmetil)-6-*ciclo*-propil-7-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
- 50 51. *N*²-[1,1'-bi(*ciclo*-propil)-1-il]-6-*ciclo*-propil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
52. 6-*ciclo*-propil-7-fenil-*N*²-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
53. 6-*ciclo*-propil-*N*²-(hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il)-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
- 55 54. *N*²-(adamantan-1-il)-6-*ciclo*-propil-7-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
55. *N*²-(adamantan-1-il)-6-*ciclo*-propil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
56. 6-*ciclo*-propil-7-(4-metoxifenil)-*N*²-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
- 60 57. 6-*ciclo*-propil-*N*²-(1-metoxi-2-metil-2-il)-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
58. *N*²-*terc.*-butil-6-fluoro-7-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
59. 6-cloro-*N*²-*iso*-butil-7-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
60. *N*²-*terc.*-butil-6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
- 65 61. *N*²-*terc.*-butil-6-cloro-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,

62. *N*²-*terc.*-butil-6-cloro-7-(3-metoxifenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
63. *N*²-*terc.*-butil-6-cloro-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
64. *N*²-*terc.*-butil-6-cloro-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
5 65. *N*²-*terc.*-butil-6-cloro-7-(3-cianofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
66. *N*²-*terc.*-butil-6-cloro-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
67. *N*²-*terc.*-butil-6-cloro-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
68. 6-cloro-*N*²-(*ciclo*-propilmetil)-7-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
69. 6-cloro-*N*²-(3-metilbutil)-7-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
10 70. 6-cloro-*N*²-(2,2-dimetilpropil)-7-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
71. 6-cloro-*N*²-(2-etilbutilo)-7-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
72. 6-cloro-*N*²-(3,3-dimetilbutil)-7-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
73. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
15 74. 6-cloro-*N*²-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-7-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
75. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-[1-(hidroximetil)*ciclo*-propil]metil]-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
76. 6-cloro-7-fenil-*N*²-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
77. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
20 78. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
79. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
25 80. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(3,3,3-trifluoropropil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
81. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(4,4,4-trifluorobutil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
82. 6-cloro-*N*²-*ciclo*-hexil-7-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
83. *trans*-6-cloro-(3-fluorofenil)-*N*²-[4-(4-hidroxi-*ciclo*-hexil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
30 84. *trans*-6-cloro-(3-fluorofenil)-*N*²-[4-(4-hidroxi-4-metil-*ciclo*-hexil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
85. *trans*-6-cloro-(3-fluorofenil)-*N*²-[4-(4-hidroxi-4-trifluorometil-*ciclo*-hexil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-
2,8(1*H*)-dicarboxamida,
86. *trans*-6-cloro-(3-fluorofenil)-*N*²-[4-(4-metoximino-*ciclo*-hexil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
35 87. *trans*-6-cloro-(3-fluorofenil)-*N*²-[4-(4-*terc.*butiloximino-*ciclo*-hexil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-
2,8(1*H*)-dicarboxamida,
88. *N*²-(*biciclo*[2.2.1]hept-2-il)-6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
89. 6-cloro-*N*²-(4,4-difluoro-*ciclo*-hexil)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
40 90. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(oxetan-3-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
91. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
92. 6-cloro-7-fenil-*N*²-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
45 93. 6-cloro-7-fenil-*N*²-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
94. 6-cloro-7-(3-metilfenil)-*N*²-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
95. 6-cloro-7-(3-cianofenil)-*N*²-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
50 96. 6-cloro-*N*²-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
97. 6-cloro-*N*²-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
98. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
55 99. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(2,2-dimetil-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
100. *cis*-6-cloro-*N*²-(2,6-dimetil-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-
2,8(1*H*)-dicarboxamida,
60 101. 6-cloro-*N*²-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-7-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
102. 6-cloro-*N*²-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
dicarboxamida,
103. 6-cloro-*N*²-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-
2,8(1*H*)-dicarboxamida,
65 104. 6-bromo-7-(3-fluorofenil)-*N*²-*terc.*-butil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,

- 5 105.6-ciano-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(*terc.*-butil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 106.6-ciano-7-(3-fluorofenil)-*N*²-((2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
 dicarboxamida,
 107.6-ciano-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
 dicarboxamida,
 108.6-ciano-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(4,4,4-trifluorobutil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 109.6-ciano-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
 dicarboxamida,
 10 110.6-ciano-*N*²-(4,4-difluoro-ciclohexil)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
 dicarboxamida.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por lo tanto, en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, y también mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la invención.

- 15 Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o de sales por adición de ácidos. Tales sales por adición forman parte de la invención. Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos que son útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) también forman parte de la invención.

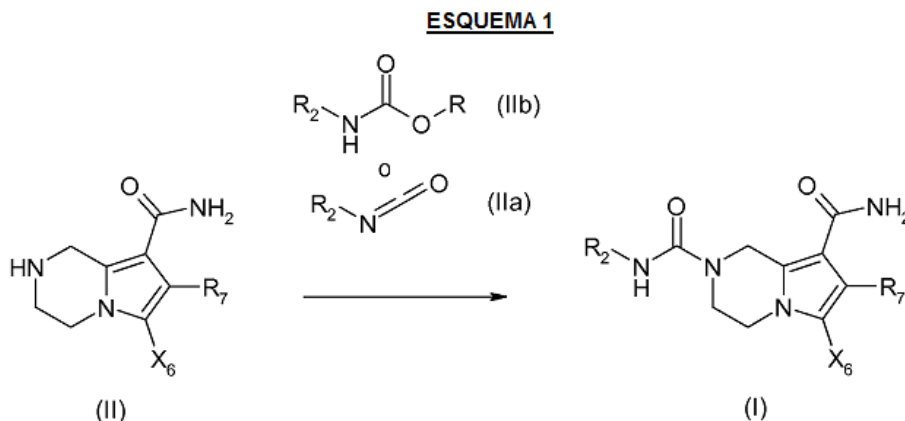
En el contexto de la invención, se aplican las siguientes definiciones:

- 20 - C_{t-z} , en donde *t* y *z* pueden tomar valores de 1 a 7, cadena a base de carbonos que contiene posiblemente de *t* a *z* átomos de carbono, por ejemplo C_{1-7} , una cadena a base de carbonos que puede contener de 1 a 7 átomos de carbono;
- alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo un grupo alquilo C_{1-6} representa una cadena basada en carbonos, lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc.*-butilo, pentilo o hexilo;
- 25 - cicloalquilo, un grupo alquilo condensado, puenteado o espiro-cíclico o policíclico, por ejemplo, puede ser un grupo de entre:
- o cicloalquilo C_{3-10} representa un grupo a base de carbonos cíclico de 3 a 10 átomos de carbono tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo,
 - 30 o cicloalquilo C_{4-10} bicíclico condensado representa un grupo a base de carbonos bicíclico condensado de 4 a 10 átomos de carbono tales como biciclo[1.1.0]butano, grupo biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[3.2.0]heptano o biciclo[3.3.0]octano,
 - o cicloalquilo C_{5-10} bicíclico puenteado representa un grupo a base de carbonos bicíclico puenteado de 5 a 10 átomos de carbono tal como biciclo[1.1.1]pentano o un biciclo[2.2.1]heptano,
 - 35 o cicloalquilo C_{5-10} espiro-bicíclico representa un grupo a base de carbonos espiro-bicíclico de 5 a 10 átomos de carbono tal como un espiro[2,2]pentano o un espiro[4,4]nonano,
 - o cicloalquilo C_{4-10} tricíclico representa un grupo a base de carbonos tricíclico de 4 a 10 átomos de carbono tal como un triciclo[1.1.0.0^{2,4}]butano, un triciclo[3.3.3.0^{3,7}]nonano o un triciclo[3.3.3.1^{3,7}]decano;
- 40 - hidroxilo, un grupo -OH;
- hidroxialquilo, un grupo alquilo en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo hidroxilo;
- alquiloxi, un grupo -O-alquilo;
- alquiltio, un grupo -S-alquilo;
- 45 - fluoroalquilo, un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de flúor;
- fluoroalquiloxi, un grupo alquiloxi en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de flúor;
- 50 - fluorocidoalquilo, un grupo cicloalquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de flúor;
- un grupo heterocíclico, un grupo cíclico saturado a base de carbonos que comprende al menos un heteroátomo tal como oxígeno o azufre o las formas óxido o dióxido de los mismos, por ejemplo un grupo de entre oxetanilo, tetrahidrofurilo, tetrahidro-2*H*-piranilo, oxepanilo, tietanilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidro-2*H*-tiopiranilo, tiepanilo, 1,1-dioxidotietanilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-
 55 tiopiranilo y 1,1-dioxidotiepanilo;
- heteroarilo, un grupo cíclico a base de carbonos aromático que comprende al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo un grupo de entre piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, fuñilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;
- 60 - un átomo de halógeno, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;

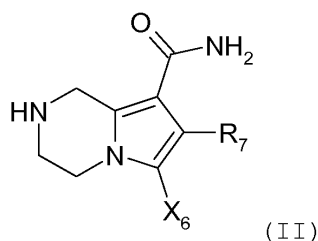
- arilo, un grupo aromático monocíclico o bicíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo o naftilo;
- ariloxi, un grupo -O-arilo.

5 Para los fines de la presente invención, hay que señalar que las expresiones "que oscilan entre ... y ..." y "entre ... y ..." significan que también se incluyen los límites.

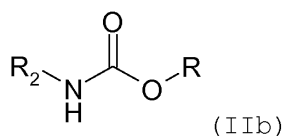
De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar según el procedimiento general descrito en el Esquema 1 que figura a continuación:



10 Por lo tanto, otro objeto de la invención está dirigido a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar un derivado de 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida, que es un compuesto de la fórmula (II) siguiente:

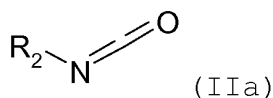


en que R₇ y X₆ son como se definen previamente en la fórmula general (I) arriba definida,
- con un compuesto de fórmula



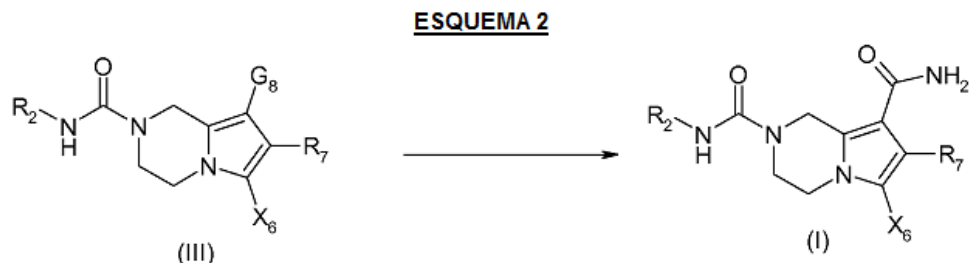
15 en que R₂ es como se define previamente en la fórmula general (I) arriba definida y R representa un grupo tal como fenilo, pentafluorofenilo o 4-nitrofenilo, en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo y en presencia de una base mineral tal como carbonato de sodio;

20 o, alternativamente,
- con un compuesto de fórmula

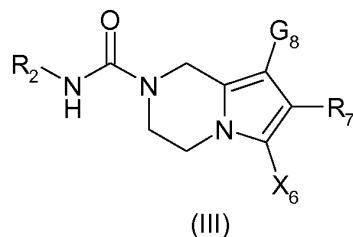


en que R₂ es como se define previamente en la fórmula general (I) arriba definida, en un disolvente aprótico tal como diclorometano y opcionalmente en presencia de una amina orgánica tal como trietilamina.

Los compuestos de fórmula general (I) también se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 2 que figura a continuación.



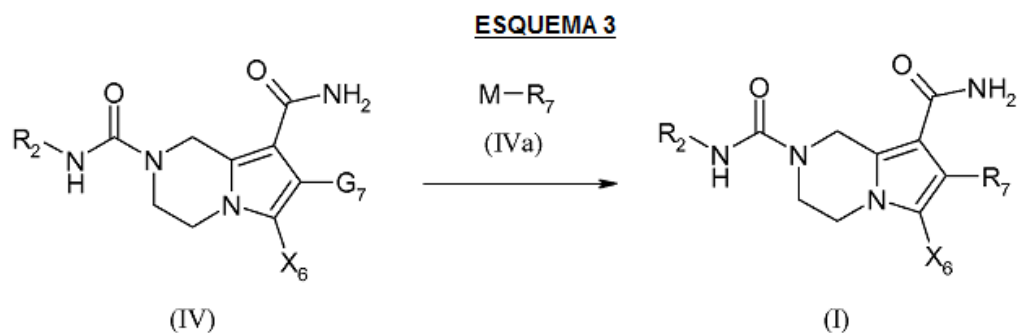
- 5 Por lo tanto, otro objeto de la invención se dirige a un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, que comprende la etapa que consiste en hidratar la función nitrilo de un derivado de 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazina de fórmula general (III),



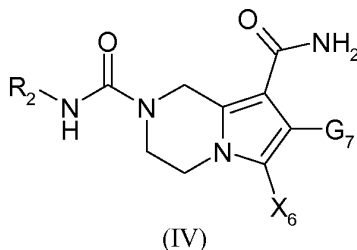
- 10 en que R_2 , X_6 y R_7 son como se definió previamente y G_8 representa un grupo nitrilo. Esta transformación se puede realizar, por ejemplo, en presencia de disolución acuosa de peróxido de hidrógeno y una base tal como hidróxido de sodio.

- 15 Sin embargo, tal como se ilustra en el Esquema 2, los derivados de 3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida de fórmula general (I), en que R_2 , X_6 y R_7 son como se ha definido previamente, se pueden preparar también a partir de un derivado de 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazina de fórmula general (III), en que R_2 , X_6 y R_7 son como se definió previamente y G_8 representa un grupo carboxilato de alquilo, preferentemente un carboxilato de metilo o etilo. Los derivados de 3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida de fórmula general (I) tal como se definió previamente, se preparan entonces por saponificación del grupo carboxilato de alquilo del derivado de fórmula general (III) con el ácido carboxílico correspondiente, seguido de amidación de esta función ácido carboxílico. Esta amidación se puede realizar, por ejemplo, por la activación del ácido utilizando un agente de acoplamiento tal como carbonildiimidazol en diclorometano y tratamiento del ácido activado utilizando amoniaco acuoso.
- 20

Los compuestos de fórmula general (I) también se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 3 que figura a continuación.



Por lo tanto, otro objeto de la invención está dirigido a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar un derivado de 1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida de fórmula general (IV)



5 en que R_2 y X_6 son como se definen arriba y G_7 representa un átomo de cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de bromo, a través de acoplamiento metalo-catalizado, tal como la reacción de Suzuki con un derivado de fórmula general M- R_7 (IVa), en que R_7 es como se definió previamente y M representa un grupo dihidroxiborilo o dialquinoxiborilo, habitualmente un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,3,2-dioxaborolan-2-ilo. Esta reacción se puede
10 realizar, por ejemplo, en presencia de carbonato de cesio o carbonato de sodio, y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) en una mezcla de tetrahydrofurano y agua.

Más específicamente, los derivados de 3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida de fórmula general (I), en que R_2 y R_7 son como se definen previamente y X_6 representa un átomo de hidrógeno, también se pueden preparar a partir de un derivado de 3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida de fórmula general (I), en que R_2 y R_7 son como se define arriba y X_6 representa un átomo de oro. Esta transformación se puede realizar, por
15 ejemplo, a través de una reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón vegetal.

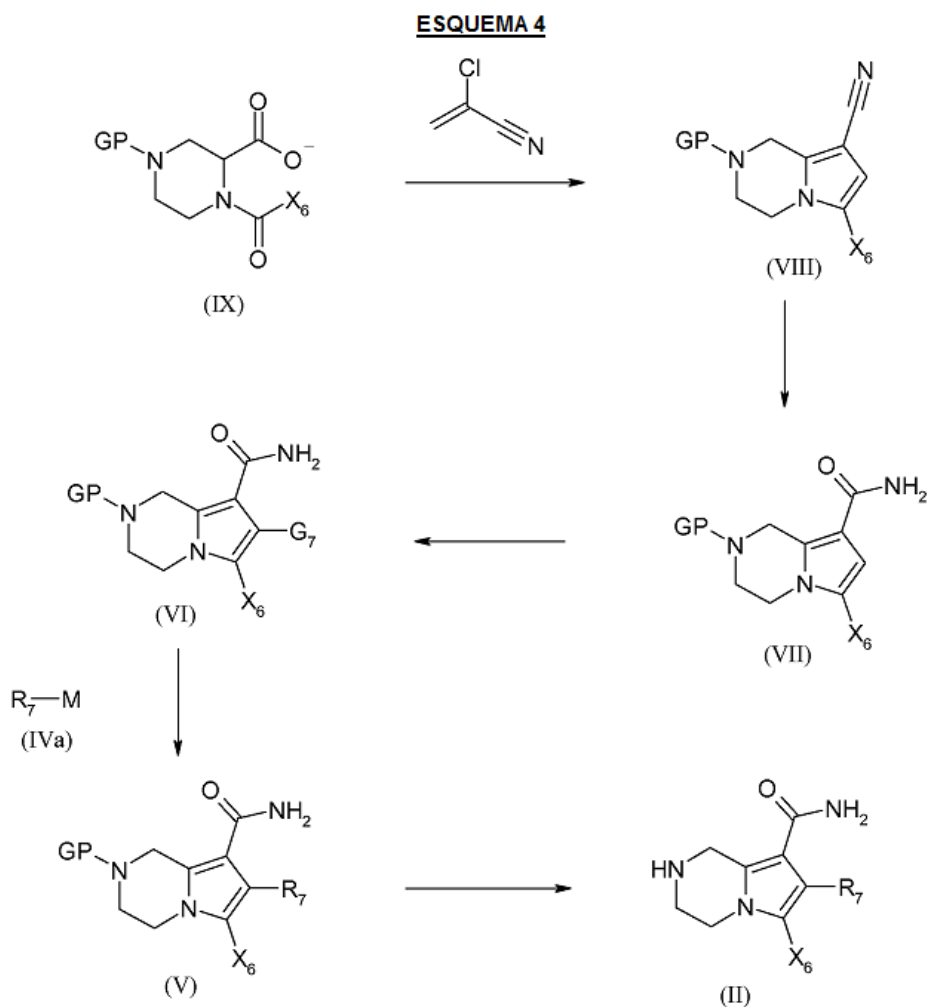
Preparación de los precursores (II)

Los derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazina-8-carboxamida de fórmula general (II) tal como se define arriba y para la cual X_6 representa un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} o fluoroalquilo C_{1-6} se pueden preparar en 5 etapas (Esquema 4) a partir de un derivado de piperazina-1,3-dicarboxilato de fórmula
20 general (IX) en que X_6 representa un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} o fluoroalquilo C_{1-6} y PG representa un grupo protector lábil en medio ácido para la función amina tal como un grupo *tert*-butiloxycarbonilo.

De acuerdo con el método descrito en el documento WO 03/024967, el tratamiento de la sal de sodio o potasio de un derivado de piperazina-1,3-dicarboxilato de fórmula general (IX) utilizando un cloruro de tosilo, seguido de tratamiento con 2-cloroacrilonitrilo y una base orgánica tal como trietilamina en un disolvente tal como didorometano, conduce a un derivado de 8-ciano-3,4-dihidro-1H-pirrollo[1,2-a]pirazina de fórmula general (VIII), en que X_6 y PG son como se definen arriba.
25

Estos derivados de fórmula general (VIII) se transforman luego en derivados de 8-carbamoil-3,4-dihidro-1H-pirrollo[1,2-a]pirazina de fórmula general (VII) en que X_6 y PG son como se definen previamente, mediante tratamiento con disolución acuosa de peróxido de hidrógeno y una base mineral tal como hidróxido de sodio acuoso en un disolvente tal como metanol.
30

Los derivados de 8-carbamoil-3,4-dihidro-1H-pirrollo[1,2-a]pirazina de fórmula general (VII) tal como se definieron previamente se transforman a continuación en derivados de fórmula general (VI) en la que X_6 y PG son como se ha definido arriba y G_7 representa un átomo de cloro, bromo o yodo, más particulamente bromo, por halogenación regioselectiva. En el caso de bromo, esta halogenación se realiza, por ejemplo, por tratamiento con *N*-bromosuccinimida en un disolvente tal como diclorometano.
35

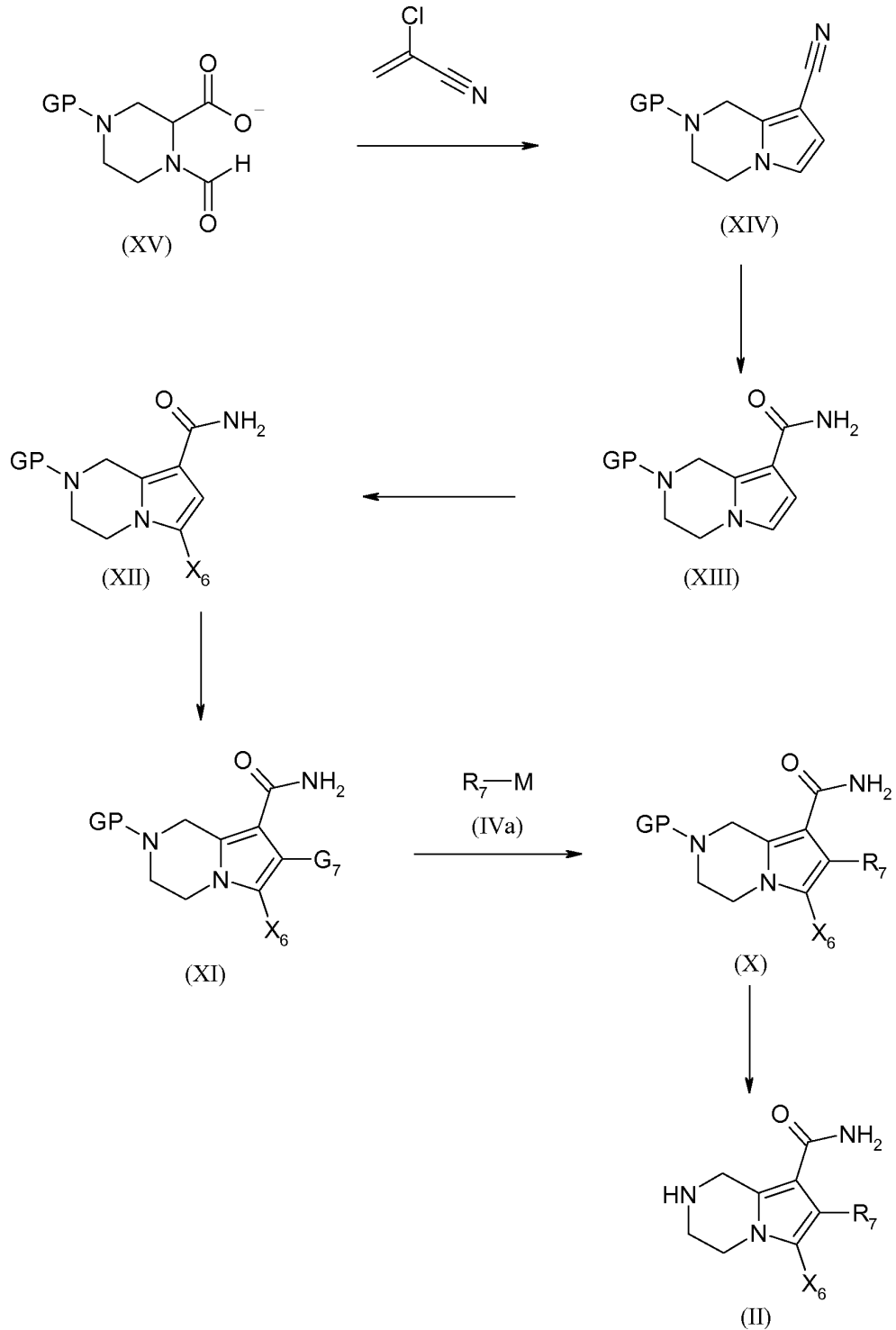


5 Los derivados de fórmula general (VI) tal como se definen arriba se transforman en derivados de fórmula general (V) en que X_6 y PG son como se definen arriba y R_7 es como se define en la fórmula general (I) por acoplamiento metalo-catalizado, por ejemplo por reacción de Suzuki con un derivado de fórmula general (IVa) tal como se define previamente. Esta reacción se puede realizar, por ejemplo, en presencia de carbonato de cesio y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) en una mezcla de tetrahydrofurano y agua.

A continuación, se obtiene el compuesto de fórmula general (II) a partir del derivado 8-carbamoil-3,4-dihidro-1H-pirrol[1,2-a] de fórmula general (V) por separación del grupo protector PG, por ejemplo por tratamiento con cloruro de trimetilsililo en un disolvente tal como metanol cuando PG representa *terc.*-butiloxycarbonilo.

10 Los derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxamida de fórmula general (II) tal como se define arriba, en que X_6 representa un átomo de oro, pueden prepararse en 6 etapas (Esquema 5) a partir de un derivado de piperazina-1,3-dicarboxilato de fórmula general (XV), en que PG representa un grupo protector lábil en medio ácido para la función amina tal como un *terc.*-butiloxycarbonilo.

ESQUEMA 5



5 De acuerdo con el método descrito en el documento WO 03/024 967, el tratamiento con la sal de sodio o potasio de un derivado de piperazina-1,3-dicarboxilato de fórmula general (XV) utilizando cloruro de tosilato, seguido de tratamiento con 2-cloroacrilonitrilo y una base orgánica tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano conduce a un derivado de 8-ciano-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina de fórmula general (XIV) en la que PG es como se define arriba.

Estos derivados de 8-ciano-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]pirazina de fórmula general (XIV) como se definieron arriba se transforman a continuación en derivados de 8-carbamoil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]pirazina de fórmula general (XIII), en que PG es como se define arriba, por tratamiento con una disolución de peróxido de hidrógeno acuoso y una base mineral tal como hidróxido de sodio acuoso en un disolvente tal como metanol.

5 Los derivados de fórmula general (XIII) tal como se definen arriba se transforman a continuación en derivados de 6-cloro-8-carbamoil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]pirazina de fórmula general (XII), en que PG es como se define arriba y X₆ representa un átomo de cloro mediante cloración regioselectiva. Esta halogenación se lleva a cabo, por ejemplo, por tratamiento con *N*-clorosuccinimida en un disolvente tal como diclorometano.

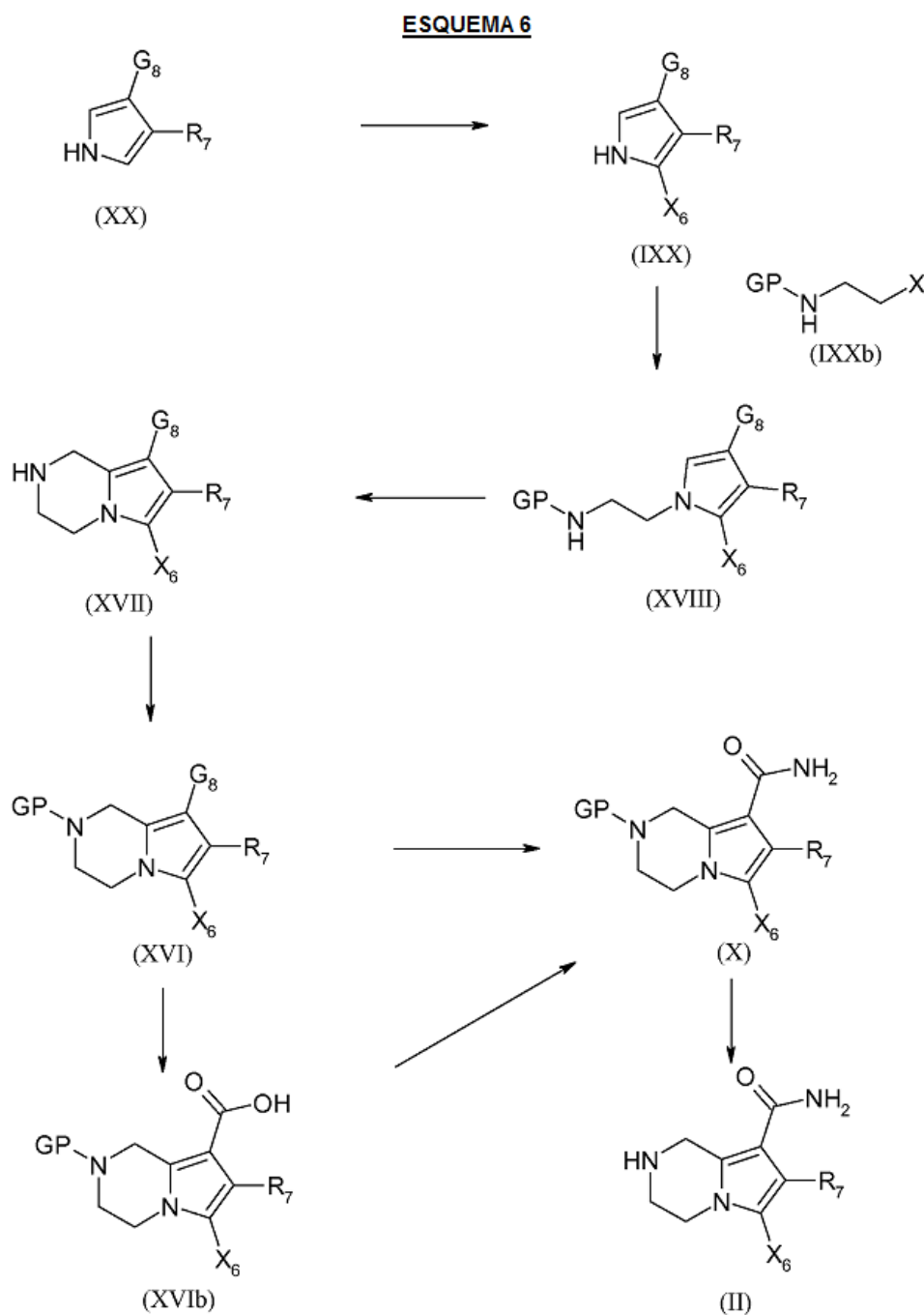
10 Los derivados de fórmula general (XII) tal como se definen arriba se transforman a continuación en derivados de 7-bromo-6-cloro-8-carbamoil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]pirazina de fórmula general (XI) en la que GP, X₆ y G₇ son como se definen arriba por bromación regioselectiva. Esta halogenación se lleva a cabo, por ejemplo, por tratamiento con *N*-bromosuccinimida en una mezcla de disolventes tal como diclorometano y acetato de etilo.

15 Los derivados de fórmula general (XI) tal como se definen arriba se transforman en derivados de 6-cloro-8-carbamoil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]pirazina de fórmula general (X), en que PG es como se define arriba y R₇ es como se define en la fórmula general, por acoplamiento metalo-catalizado, por ejemplo, por reacción de Suzuki con un derivado de fórmula general (IVa) como se define previamente. Esta reacción se puede realizar, por ejemplo, en presencia de carbonato de cesio y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) en una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

20 El compuesto de fórmula general (II) para la que X₆ representa un átomo de cloro se obtiene a continuación a partir de derivados de fórmula general (X) por separación del grupo protector PG, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de trimetilsililo en un disolvente tal como metanol o por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano cuando PG representa un grupo *terc.*-butiloxicarbonilo.

25 Los derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida de fórmula general (II) tal como se definen arriba y para la cual X₆ representa un átomo de flúor o cloro, se pueden preparar en 6 etapas, partiendo con un derivado de pirrol de fórmula general (XX) para la cual R₇ es como se define arriba y G₈ representa un grupo nitrilo o un grupo carboxilato de alquilo, preferentemente un carboxilato de metilo o etilo (Esquema 6).

30 Los derivados de pirrol de fórmula general (XX) están, por lo tanto, halogenados regioselectivamente en la posición 6 por tratamiento con *N*-clorosuccinimida en un disolvente tal como tetrahidrofurano o utilizando 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (SelectFluor) en un disolvente tal como acetonitrilo para dar un derivado de fórmula general (IXX) para la cual R₇ y G₈ son como se definen arriba y X₆ representa un átomo de flúor o cloro.



Los derivados de pirrol de fórmula general (IXX) se alquilan después utilizando derivados de aminoetilo de fórmula general (IXXb) para la que X representa un grupo lábil, por ejemplo un átomo de oro y PG constituye un grupo protector lábil en medio ácido tal como *tert.*-butiloxicarbonilo, para dar un derivado de pirrol de fórmula general (XVIII) para la que X₆ representa un átomo de flúor o cloro, R₇ y G₈ son como se han definido previamente y PG constituye un grupo protector lábil en medio ácido tal como *tert.*-butiloxicarbonilo. Esta reacción de alquilación se lleva a cabo, por ejemplo, en presencia de una base mineral tal como hidróxido de sodio y un catalizador de transferencia de fases tal como hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio, y en un disolvente tal como acetonitrilo.

Los derivados de pirrol de fórmula general (XVIII) se tratan en medio de carácter ácido en presencia de formaldehído o paraformaldehído para dar, después de la desprotección del grupo protector PG y de la ciclación, los derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina de fórmula general (XVII) para la que X₆ representa un átomo de flúor o oro, mientras que R₇ y G₈ son como se definen arriba. Esta etapa se realiza, por ejemplo, utilizando disolución acuosa de ácido clorhídrico y formaldehído o paraformaldehído.

- Un objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (XVII) para la que X_6 representa un átomo de flúor o cloro, mientras que R_7 es como se define previamente en la fórmula general (I), y G_8 representa un grupo nitrilo o un grupo carboxilato de alquilo tal como un carboxilato de metilo o etilo, que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar un derivado de pirrol, que es un compuesto de fórmula (XVIII) con una disolución de carácter ácido, por ejemplo una disolución acuosa de ácido clorhídrico, y formaldehído o paraformaldehído, para dar los derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina de fórmula general (XVII), en la que X_6 representa un átomo de flúor o cloro, mientras que R_7 es como se define previamente en la fórmula general (I), y G_8 representa un grupo nitrilo o un grupo carboxilato de alquilo tal como un carboxilato de metilo o etilo.
- Los derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina de la fórmula general (XVII) son entonces protegidos como derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina de fórmula general (XVI) para la que X_6 representa un átomo de flúor o cloro, mientras que R_7 y G_8 son como se define arriba y PG representa un grupo protector lábil en medio ácido, por ejemplo *terc.*-butiloxicarbonilo. La reacción se lleva a cabo entonces mediante tratamiento con dicarbonato de di-*terc.*-butilo en un disolvente tal como diclorometano.
- Dependiendo de la naturaleza del grupo G_8 , el procedimiento puede llevarse a cabo de acuerdo con una de las alternativas descritas a continuación.
- Los derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina de fórmula general (XVI), para la que X_6 representa un átomo de flúor o cloro, mientras que R_7 y PG son como se define arriba y G_8 representa un grupo nitrilo, se transforman en derivados de 8-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina de fórmula general (X) para los que X_6 representa un átomo de flúor o cloro, mientras que R_7 y PG son como se definió previamente, mediante hidratación de la función nitrilo. Esta transformación se puede realizar, por ejemplo, en presencia de disolución acuosa de peróxido de hidrógeno y una base tal como hidróxido de sodio.
- Los derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina de fórmula general (XVI), para la que X_6 representa un átomo de flúor o cloro, mientras que R_7 y PG son como se define arriba y G_8 representa un grupo carboxilato de alquilo, se transforman en derivados de 8-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina de fórmula general (X) tal como se define previamente, en dos etapas. Por lo tanto, los derivados de 3,4-dihidropirrol [1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida de fórmula general (XVI) tal como se definen arriba se saponifican utilizando una base para dar el ácido carboxílico correspondiente de fórmula general (XVIb) para la que X_6 representa un átomo de flúor o cloro, mientras que R_7 y PG son como se definen arriba. Esta reacción se lleva a cabo, por ejemplo, por tratamiento con hidróxido de potasio, sodio o litio, preferentemente hidróxido de litio, en una mezcla de disolventes tales como agua, metanol y tetrahidrofurano.
- La transformación de los derivados de ácido carboxílico de fórmula general (XVIb) en derivados de 8-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina de fórmula general (X), para la que X_6 representa un átomo de flúor o cloro, mientras que R_7 y PG son como se definen arriba, puede realizarse por amidación de la función ácido carboxílico. Esta amidación se puede realizar, por ejemplo, mediante la activación del ácido con un agente de acoplamiento tal como carbonildiimidazol en tetrahidrofurano, y después tratamiento del ácido de activación formado utilizando amoniaco acuoso en un disolvente tal como dimetilformamida.
- A continuación, se obtiene el compuesto de fórmula general (II) a partir de derivados de fórmula general (X) de acuerdo con el protocolo arriba descrito.
- Alternativamente, y todavía de acuerdo con el Esquema 6, los derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxamida de fórmula general (II) tal como se definen arriba y para la cual X_6 representa un átomo de bromo o un grupo ciano, se pueden preparar en 5 etapas partiendo de un derivado de pirrol de fórmula general (XVI) para la que R_7 es como se define previamente, X_6 representa un átomo de hidrógeno, G_8 representa un grupo carboxilato de alquilo, preferentemente un carboxilato de metilo o etilo y PG constituye un grupo protector lábil en medio ácido tal como *terc.*-butiloxicarbonilo.
- Estos derivados de pirrol de fórmula general (XVI) para la que X_6 representa un átomo de hidrógeno son, por lo tanto, bromados o cianados regioselectivamente en la posición 6, respectivamente, mediante tratamiento con N-bromosuccinimida en un disolvente tal como tetrahidrofurano o utilizando isocianato de clorosulfonilo en una mezcla de disolventes tal como diclorometano y dimetilformamida para dar el derivado correspondiente de fórmula general (XVI) para la que R_7 , G_8 y PG son como se definió arriba y X_6 representa un átomo de bromo o un grupo ciano.
- Los compuestos de fórmula general (II), para la que X_6 representa un átomo de bromo o un grupo ciano, se obtienen entonces de acuerdo con el protocolo arriba descrito, comenzando con el derivado de fórmula general (XVI), después de la etapa de saponificación para dar el ácido carboxílico correspondiente, la activación del ácido

carboxílico utilizando un agente de acoplamiento tal como carbonildimidazol y después tratamiento de la forma activada con amoníaco acuoso y la separación del grupo protector PG utilizando un ácido.

Los derivados de pirrol de fórmula general (XVI) para la que R_7 es como se define arriba, X_6 representa un átomo de hidrógeno, G_8 representa un grupo carboxilato de alquilo y PG constituye un grupo protector lábil en medio ácido tal como *tert.*-butiloxycarbonilo, pueden prepararse a partir del correspondiente derivado de pirrol de fórmula general (XVI) para la que R_7 es como se ha definido arriba, X_6 representa un átomo de cloro o bromo, G_8 representa un grupo carboxilato de alquilo y PG constituye un grupo protector lábil en medio ácido tal como *tert.*-butiloxycarbonilo. Esta transformación se puede realizar, por ejemplo, a través de una reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón vegetal.

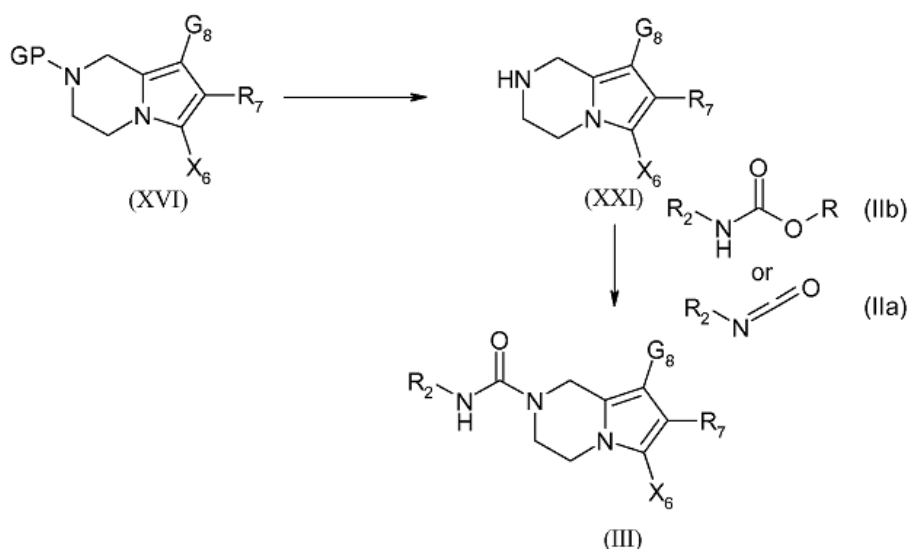
10 Preparación de los precursores (III)

Los derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina de fórmula general (III), en la que R_2 , X_6 y R_7 son como se ha definido arriba y G_8 representa un grupo nitrilo o un grupo carboxilato de alquilo, se pueden preparar en dos etapas a partir de derivados de fórmula general (XXI), en la que X_6 y R_7 son como se ha definido arriba, G_8 representa un grupo nitrilo o carboxilato de alquilo y PG representa un grupo protector lábil en medio ácido tal como un grupo *tert.*-butiloxycarbonilo.

Por lo tanto, los derivados de fórmula general (XXI), en la que X_6 y R_7 son como se han definido previamente y G_8 representa un nitrilo o un grupo carboxilato de alquilo se obtienen entonces a partir de derivados de fórmula general (XVI) por separación del grupo protector PG, por ejemplo, por tratamiento con doruro de trimetilsililo en un disolvente tal como metanol o mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano. Los derivados de fórmula general (III) tal como se han definido arriba, pueden prepararse entonces a partir de derivados de fórmula general (XXI) tal como se definió arriba:

- mediante tratamiento con un derivado de isocianato de fórmula general (IIa) en la que R_2 es como se define previamente, en un disolvente aprótico tal como didorometano y opcionalmente en presencia de una amina orgánica tal como trietilamina,
 - o mediante tratamiento con un derivado de carbamato de fórmula general (IIb), en la que R_2 es como se define previamente y R representa un grupo tal como fenilo, pentafluorofenilo o 4-nitrofenilo, en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo y en presencia de una base mineral tal como carbonato de sodio.

ESQUEMA 7



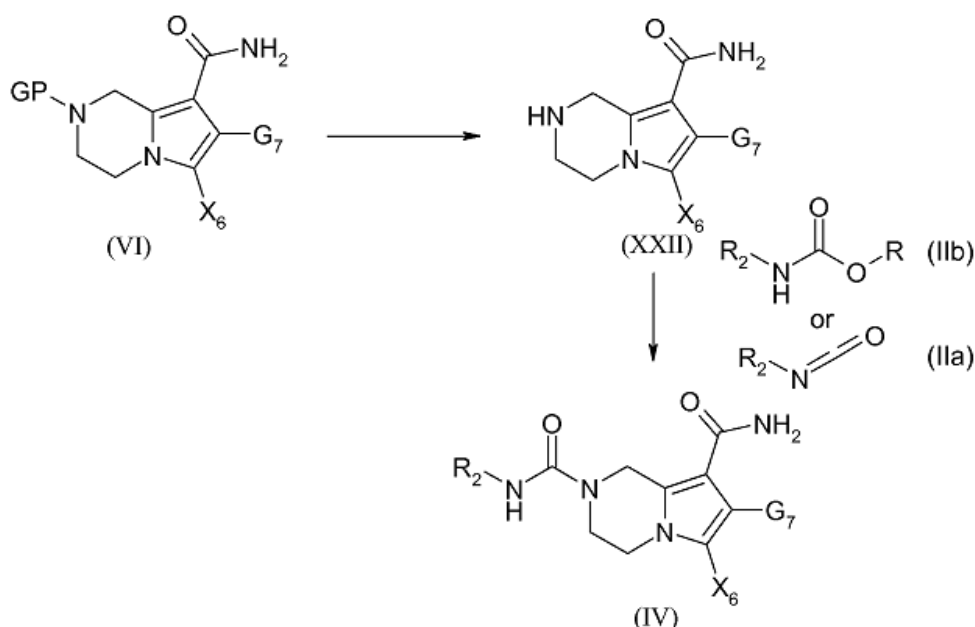
Preparación de los precursores (IV)

Los derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina de fórmula general (IV), en la que R_2 , X_6 y G_7 son como se han definido arriba, se pueden preparar en dos etapas a partir de derivados de fórmula general (VI), en la que X_6 y G_7 son como se definen arriba, y PG representa un grupo protector de lábil en medio ácido tal como *tert.*-butiloxycarbonilo.

Por lo tanto, los derivados de fórmula general (XXII), en la que X_6 y G_7 son como se han definido arriba, se obtienen entonces a partir de derivados de fórmula general (VI) por separación del grupo protector PG, por ejemplo mediante tratamiento con doruro de trimetilsililo en un disolvente tal como metanol o mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano. Los derivados de fórmula general (IV) tal como se han definido arriba, pueden prepararse entonces a partir de derivados de fórmula general (XXII) tal como se define arriba:

- 5
10
- mediante tratamiento con un derivado de isocianato de fórmula general (IIa), en la que R_2 es como se define previamente, en un disolvente aprótico tal como diclorometano y, opcionalmente, en presencia de una amina orgánica tal como trietilamina,
 - o mediante tratamiento con un derivado de carbamato de fórmula general (IIb), en la que R_2 es como se define previamente y R representa un grupo tal como fenilo, pentafluorofenilo o 4-nitrofenilo, en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo y en presencia de una base mineral tal como carbonato de sodio.

ESQUEMA 8



Derivados de isocianato de fórmula general (IIa)

- 15 Los derivados de isocianato de la fórmula general (IIa), en la que R_2 es como se define, están disponibles comercialmente o se preparan de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Derivados de carbamato de fórmula general (IIb)

- 20 Los derivados de carbamato de fórmula general (IIb), en la que R_2 es como se define previamente y R representa un grupo tal como fenilo, pentafluorofenilo o 4-nitrofenilo, se preparan a partir de la correspondiente amina R_2NH_2 por reacción con el clorofomato correspondiente de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Grupos lábiles

- 25 En el texto de antes en esta memoria, la expresión "grupo lábil" significa un grupo que puede ser fácilmente escindido de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con pérdida de un par de electrones. Este grupo puede, por ejemplo, por lo tanto ser fácilmente reemplazado por otro grupo durante una reacción de sustitución. Grupos lábiles de este tipo son, por ejemplo, halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, etc. Ejemplos de grupos lábiles y referencias para su preparación se dan en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3ª edición, Wiley Interscience, págs. 310-316.

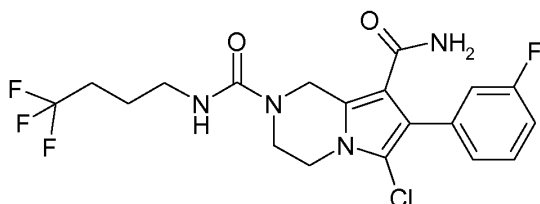
Grupos protectores

5 Para los compuestos de fórmula general (I) tal como se definen arriba y en el caso en el que el grupo R₂ comprende una función hidroxilo, esta función puede estar opcionalmente protegida durante la síntesis con un grupo protector, por ejemplo un *terc*-butildifenilsililo. Este grupo protector se separa al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores de la función hidroxilo y referencias para su preparación y separación se dan en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (Cuarta Edición), Peter G.M. Wuts, Theodora W. Green, John Wiley & Sons, Inc.

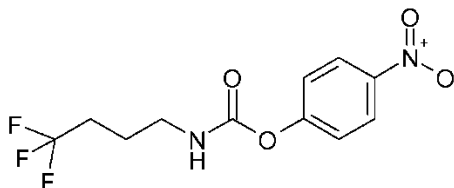
Los ejemplos que siguen describen la preparación de ciertos compuestos de acuerdo con la invención. Estos ejemplos no son limitativos, y sirven meramente para ilustrar la invención. Los números de los compuestos dados como ejemplos se refieren a los dados en la Tabla 1 que figura más adelante, que ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas, respectivamente, de un cierto número de compuestos de acuerdo con la invención.

10 Ejemplos

Ejemplo 1 (compuesto 80): 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-N²-(4,4,4-trifluorobutil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida



Etapa 1.1. 4,4,4 trifluorobutilcarbamato de 4-nitrofenilo

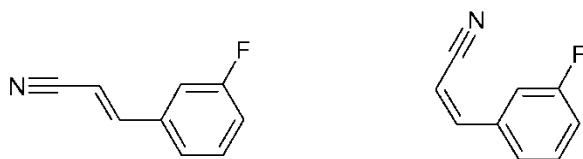


15 A una disolución de 0,35 g (2,75 mmol) de 4,4,4-trifluoro-butilamina (CAS 819-46-5) en 20 ml de diclorometano, enfriada a -15°C, se añade gota a gota 1,00 g (4,96 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo (CAS 7693-46-1) disuelto en 15 ml de diclorometano, manteniendo la temperatura a -15°C. Después se añaden 0,48 ml (2,75 mmol) de diisopropiletilamina en 10 ml de diclorometano todavía a -15°C. Se continúa agitando a -15°C durante 45 minutos, y luego se deja que la temperatura de la mezcla vuelva a 0°C durante 30 minutos. A continuación, se añaden 20 ml de disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se separa por decantación y se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa parcialmente por evaporación a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 8 ml. Esta disolución se somete a cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo con una mezcla de ciclohexano al 20% en diclorometano, para dar 0,76 g de 4,4,4 trifluorobutilcarbamato de 4-nitrofenilo en forma de un sólido blanco.

p.f.: 118-120°C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,20 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 5,15 (s ancho, 1H); 3,3 (m, 2H); 2,15 (m, 2H); 1,8 (m, 2H) ppm.

Etapa 1.2. (E) y (Z) 3-(3-fluorofenil)-2-propenonitrilo (CAS 82344-56-7 y 115665-80-0)



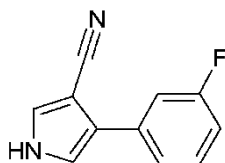
30 Una mezcla de 35,0 g (411 mmol) de ácido cianoacético (CAS 372-09-8) y 56,2 g (453 mmol) de 3-fluorobenzaldehído (CAS 456-48-4) en una mezcla de 400 ml de tolueno y 220 ml de piridina se somete a reflujo durante 22 horas utilizando un aparato Dean-Stark para separar el agua formada durante la reacción. A continuación, el disolvente se separa a presión reducida y el residuo se co-evapora 3 veces con tolueno. El residuo se recoge a continuación en acetato de etilo y la fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución acuosa de

35

hidróxido de sodio 1 N, disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y después con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca luego sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un aceite pardo, que se cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con tolueno, para dar 48,5 g de una mezcla de (E) y (Z) 3-(3-fluorofenil)-2-propenonitrilo en una relación de (7/3)

5 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,55-7,00 (m, 5H); 5,85 y 5,55 (d, d, 1H) ppm.

Etapa 1.3. 4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (CAS 87388-09-8)

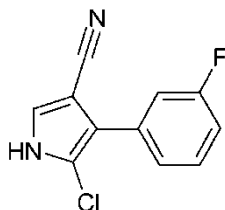


A una suspensión de 19,8 g (494 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite en 350 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añade gota a gota una mezcla de 48,5 g (330 mmol) de la mezcla de (Z) y (E) 3-(3-fluorofenil)-2-propenonitrilo en una relación de (7/3) y se disuelven 64,4 g (330 mmol) de isocianuro de tosilmetilato (CAS 36635-61-7) en 250 ml de tetrahidrofurano, manteniendo la temperatura del medio de reacción a aproximadamente 25°C. La mezcla se agita a continuación durante 1 hora a temperatura ambiente y después se vierte en agua helada. El producto de reacción se extrae a continuación con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un sólido pardo, que se disuelve en 350 ml de diclorometano caliente y se purifica mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano y después con una mezcla de metanol al 1% en diclorometano, para dar 41,5 g de 4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo en forma de un sólido de color beige después de triturar en diclorometano, separar por filtración y secar.

p.f.: 140-142°C

$^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 12,0 (s ancho, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,55-7,00 (m, 4H); 7,10 (m, 1H) ppm.

20 Etapa 1.4. 5-cloro-4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

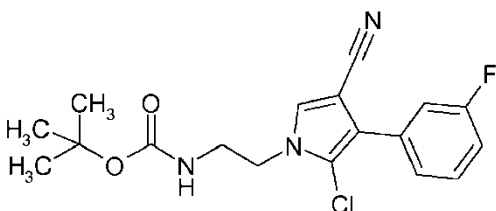


A una disolución de 41,0 g (220 mmol) de 4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo en 400 ml de tetrahidrofurano se añaden en porciones 33,0 g (242 mmol) de *N*-clorosuccinimida (CAS 128-09-6) y la mezcla se agita a continuación durante 24 horas a reflujo. Después de enfriar, se añaden 200 ml de agua que contiene 5 g de tiosulfato de sodio y, después de agitar durante 5 minutos, el producto de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar 45,5 g de 5-cloro-4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo en forma de un polvo blanquecino después de triturar en 200 ml de diclorometano, separar por filtración y secar.

p. f.: 158-161°C

30 $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 12,9 (s ancho, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,25 (m, 1H) ppm.

Etapa 1.5. {2-[2-cloro-4-ciano-3(3-fluorofenil)-1H-pirrol-1-il]etil}carbamato de *tert*-butilo



A una disolución de 39,5 g (179 mmol) de 5-cloro-4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo en 450 ml de acetonitrilo se añaden 14,3 g (358 mmol) de hidróxido sódico en polvo y 2,43 g (7,1 mmol) de hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio, y la mezcla se agita vigorosamente durante 30 minutos, a continuación se añaden 48,1 g (214

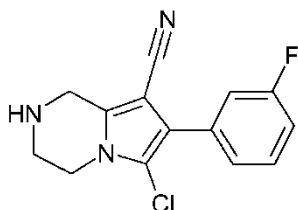
35

mmol) de (2-bromoetil)-carbamato de *terc.*-butilo (CAS 39684-80-5) y la mezcla se agita a continuación durante 17 horas a reflujo. Después de enfriar, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, y el residuo se recoge en acetato de etilo. A continuación, la fase orgánica se lava con disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar 47,3 g de {2-[2-cloro-4-ciano-3-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-1-il]etil}-carbamato de *terc.*-butilo en forma de un polvo de color beige, después de triturar en 150 ml de diisopropiléter, separar por filtración y secar.

p.f.: 97-99°C

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,85 (s, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,0 (t ancho, 1H); 4,10 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 1,40 (s, 9H) ppm.

10 Etapa 1.6. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol-1,2-a]pirazina-8-carbonitrilo

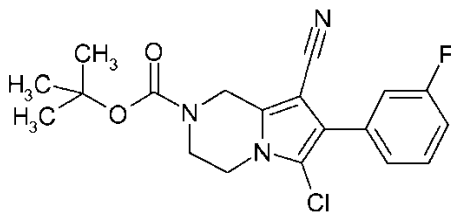


A una disolución de 47,3 g (130 mmol) de {2-[2-cloro-4-ciano-3-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-1-il]etil}-carbamato de *terc.*-butilo en 85 ml de etanol se añaden lentamente 488 ml (1465 mmol) de disolución acuosa de ácido clorhídrico 3N. Rápidamente se observa la sedimentación de un sólido, y luego el medio se vuelve transparente. Después de 45 minutos, se añaden 5,56 g (48,1 mmol) de paraformaldehído y se continúa el calentamiento a 70°C durante 2 horas y 30 minutos. Después de enfriar, el medio de reacción se vierte lentamente en una disolución acuosa de hidróxido de sodio 4N enfriada con hielo. El producto se extrae con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un aceite pardo, que se cromatografía en una columna gel de sílice de 300 g, eluyendo con una mezcla de metanol al 1 a 2% en diclorometano, para dar 21,0 g de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol-1,2-a]pirazina-8-carbonitrilo en forma de un polvo de color beige, después de triturar en 150 ml de diisopropiléter, a reflujo, enfriar rápidamente, separar por filtración y secar.

p. f.: 104-106°C

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,55 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,25 (m, 1H); 4,00 (s, 2H); 3,80 (t, 2H); 3,15 (t, 2H); 1,70 (s ancho, 1H) ppm.

25 Etapa 1.7. N-terc-butil-6-cloro-8-ciano-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol-1,2-a]pirazina-2(1H) carboxamida

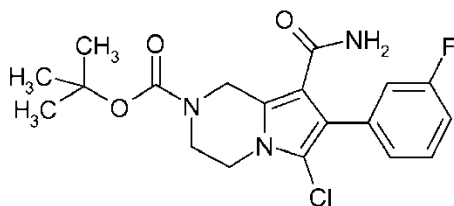


A una disolución de 21,0 g (76,0 mmol) de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol-1,2-a]pirazina-8-carbonitrilo en 200 ml de diclorometano se añaden lentamente 18,2 g (83,6 mmol) de dicarbonato de di-*terc.*-butilo (CAS 24424-99-5) disueltos en aproximadamente 100 ml de diclorometano. Después de agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un aceite pardo, que se cristaliza en 100 ml de diisopropiléter para dar 26,3 g de N-*terc.*-butil-6-cloro-8-ciano-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol-1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxamida en forma de un polvo de color beige después de separar por filtración y secar.

p. f.: 144-116°C

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,58 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,26 (m, 1H); 4,70 (s, 2H); 4,05 (t, 2H); 3,85 (t, 2H); 1,50 (s, 9H) ppm.

Etapa 1.8. 8-carbamoil-6-cloro-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol-1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo



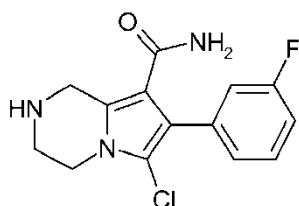
5 A una disolución de 26,6 g (70,8 mmol) de N-*tert*-butil-6-cloro-8-ciano-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo [1,2-*a*]pirazina-2(1*H*) carboxamida en 270 ml de metanol y dimetilsulfóxido (3:2) se añaden 6,15 ml (74,3 mmol) de disolución acuosa de hidróxido de sodio al 35% y después 12,4 ml (142 mmol) de 35 volúmenes de disolución acuosa de peróxido de hidrógeno en 4 fracciones cada 30 minutos. Después de la reacción durante 18 horas a 60°C, la mezcla se enfría, se concentra parcialmente a presión reducida y se recoge en acetato de etilo. La disolución se lava con disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 5% y después con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un sólido de color naranja, que se cristaliza en aproximadamente 200 ml de acetonitrilo para dar 19,8 g de 8-carbamoil-6-cloro-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*) –carboxilato de *tert*-butilo en forma de un polvo blanquecino después de separar por filtración y secar.

10 Después de la evaporación del disolvente a presión reducida y de la purificación de las aguas madres de cristalización por cromatografía en una columna de 80 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol al 4% en diclorometano, da 2,35 g de producto adicional después de cristalización en acetonitrilo, separación por filtración y secado.

15 p. f.: 189-192°C

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 7,55 (m, 1H); 7,2 (m, 3H); 7,1 (s ancho, 1H); 6,2 (s ancho, 1H); 4,80 (s, 2H); 4,00 (t, 2H); 3,85 (t, 2H); 1,50 (s, 9H) ppm.

Etapa 1.9. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida



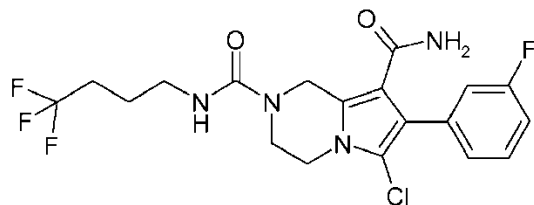
20 A una disolución de 22,0 g (70,8 mmol) de 8-carbamoil-6-cloro-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo-[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en 130 ml de diclorometano se añaden lentamente 128 ml (1,680 mmol) de ácido trifluoroacético.

25 Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, el residuo se recoge en disolución acuosa de ácido clorhídrico 3 N y la fase acuosa se lava con acetato de etilo. La fase acuosa se basifica mediante la adición de amoníaco acuoso y el producto se extrae con cloroformo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo se tritura en caliente en 80 ml de acetonitrilo caliente. Después de enfriar, se aíslan 15,4 g de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida en forma de un polvo blanquecino después de separación por filtración y secado a presión reducida.

30 p. f.: 226-228°C

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 7,55 (m, 1H); 7,15 (m, 3H); 6,9 (s ancho, 1H); 6,2 (s ancho, 1H); 4,00 (s, 2H); 3,85 (t, 2H); 3,10 (t, 2H) ppm.

Etapa 1.10. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(4,4,4-trifluorobutil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



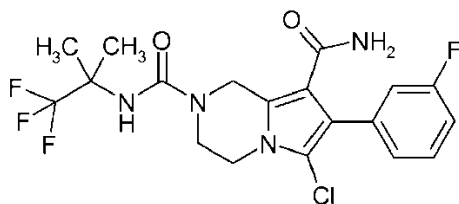
35 Una suspensión de 0,165 g (0,56 mmol) de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida, 0,197 g (0,67 mmol) de 4,4,4-trifluorobutilcarbamato de 4-nitrofenilo y 0,155 g (1,12 mmol) de

carbonato de sodio en 3 ml de acetonitrilo se calienta a 65°C durante 1 hora y 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla se vierte en una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y el producto se extrae con diclorometano. Después de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en una columna de 24 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol al 3% en diclorometano, para dar 0,192 g de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-((4,4,4-trifluorobutil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de un polvo blanco después de la cristalización en 8 ml de acetonitrilo, separación por filtración y secado a presión reducida.

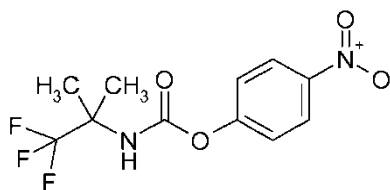
p. f.: 100-117°C

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 7,50 (m, 1H); 7,2 (m, 3H); 7,05 (s ancho, 1H); 6,90 (t, 1H); 6,20 (s ancho, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 1,70 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 2 (compuesto 78): 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



Etapa 2.1. 1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ilcarbamato de 4-nitrofenilo

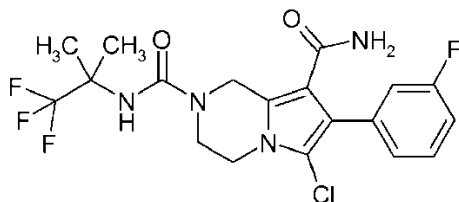


A una disolución de 0,35 g (2,75 mmol) de 1,1,1-trifluoro-2-metil-2-ilamina (CAS 812-18-0) en 20 ml de diclorometano, enfriada a -15°C, se añade gota a gota 1,00 g (4,96 mmol) de clorofomato de 4-nitrofenilo (CAS 7693-46-1) disuelto en 15 ml de diclorometano, manteniendo la temperatura a -15°C. Después, se añaden 0,48 ml (2,75 mmol) de diisopropil-etilamina en 10 ml de diclorometano, todavía a -15°C. Se continúa agitando a -15°C durante 2 horas, y luego se deja que la mezcla vuelva a 0°C durante 1 hora. A continuación, se añaden 20 ml de disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se separa por decantación y se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa parcialmente por evaporación a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 8 ml. Esta disolución se somete a cromatografía sobre una columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano al 20% en diclorometano, para dar 0,21 g de 1,1,1-trifluoro-2-metil-2-ilcarbamato de 4-nitrofenilo en forma de un sólido blanco.

p. f.: 77-80°C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,30 (d, 2H); 7,35 (d, 2H); 5,25 (s ancho, 1H); 1,65 (s, 6H) ppm.

Etapa 2.2 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



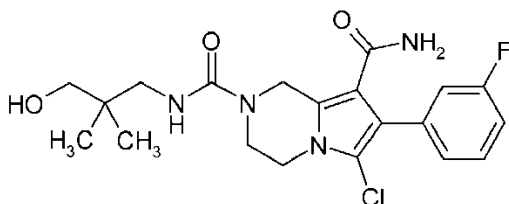
Una suspensión de 0,165 g (0,56 mmol) de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida, 0,197 g (0,67 mmol) de 1,1,1-trifluoro-2-metil-2-ilcarbamato de 4-nitrofenilo y 0,155 g (1,12 mmol) de carbonato de sodio en 3 ml de acetonitrilo se calienta a 65°C durante 1 hora y 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla se vierte en una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y el producto se extrae con diclorometano. Después de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en una columna de 24 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol

al 3% en diclorometano, para dar 0,125 g de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-(1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il)-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de un polvo blanco después de cristalización en 4 ml de acetonitrilo, separación por filtración y secado a presión reducida.

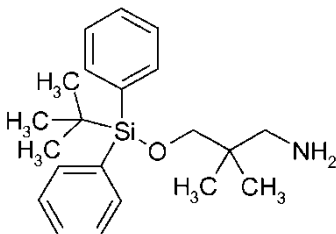
p. f.: 183-187°C

- 5 ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 7,50 (m, 1H); 7,2 (m, 3H); 7,05 (s ancho, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,25 (s ancho, 1H); 4,70 (s, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 1,50 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 3 (compuesto 73): 6-cloro-(3-fluorofenil)-*N*²-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



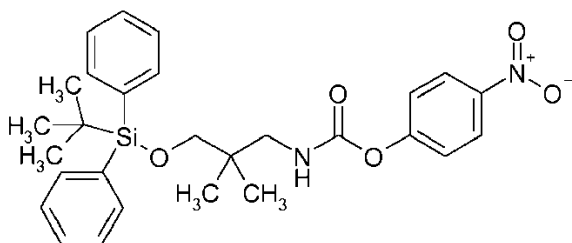
10 Etapa 3.1. 3-(*tert*-butildifenilsilanoxi)-2,2-dimetilpropilamina



- A una disolución a 0°C de 0,500 g (4,85 mmol) de 3-amino-2,2-dimetilpropanol (CAS 26734-09-8) en 12 ml de diclorometano se añaden 0,059 g (0,48 mmol) de dimetilaminopiridina y 1,35 ml (9,7 mmol) de trietilamina. Después se añaden gota a gota 1,60 g (5,82 mmol) de cloruro de *tert*-butildifenilsililo disueltos en 5 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y luego durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 20 ml de agua. La fase orgánica se separa por decantación, se lava con agua y después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un aceite, el cual se cromatografía en una columna de gel de sílice y aminopropilo, eluyendo con una mezcla de metanol al 0-10% en diclorometano, para dar 1,20 g de 3-(*tert*-butildifenil-silanoxi)-2,2-dimetilpropilamina en forma de un aceite incoloro.

- 20 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,70 (m, 4H); 7,45 (m, 6H); 3,40 (s, 2H); 2,65 (s, 2H); 1,5 (s ancho, 2H); 1,10 (s, 9H); 0,90 (s, 4H) ppm.

Etapa 3.2. 3-(*tert*-butildifenilsilanoxi)-2,2-dimetilpropilcarbamato de 4-nitrofenilo

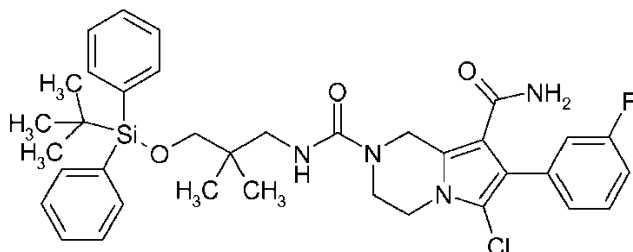


- 25 A una disolución, a 0°C, de 0,120 g (3,51 mmol) de 3-(*tert*-butildifenilsilanoxi)-2,2-dimetilpropilamina en 25 ml se añaden gota a gota 1,42 g (7,03 mmol) de cloruro de 4-nitrofenilo (CAS 7693-46-1) disueltos en 5 ml de diclorometano. Después se añaden 0,63 ml (3,5 mmol) de diisopropiletilamina. Se continúa agitando a 0°C durante 45 minutos, y luego se deja que la mezcla vuelva a 0°C durante 1 hora. A continuación, se añaden 20 ml de disolución de acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La fase orgánica se separa en un cartucho de filtro hidrófobo y el disolvente se separa parcialmente por evaporación a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 8 ml. Esta disolución se somete a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 5 a 40% en ciclohexano, para dar 0,21 g de 3-(*tert*-butildifenilsilanoxi)-2,2-dimetilpropilcarbamato de 4-nitrofenilo en forma de un aceite.

- 30

^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,28 (d, 2H); 7,73 (m, 4H); 7,5 (m, 6H); 7,34 (d, 2H); 5,9 (s ancho, 1H); 3,50 (s, 2H); 2,29 (d, 2H); 1,16 (s, 9H); 1,00 (s, 4H) ppm.

Etapa 3.3 N^2 -(3-(*tert*-butildifenilsilanoxi)-2,2-dimetilpropil)-6-cloro-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



5

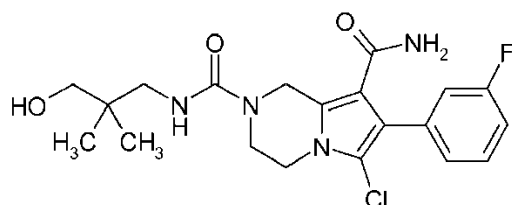
Una suspensión de 0,250 g (0,85 mmol) de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida, 0,518 g (1,02 mmol) de 3-(*tert*-butildifenilsilanoxi)-2,2-dimetilpropilcarbamato de 4-nitrofenilo y 0,235 g (1,70 mmol) de carbonato de sodio en 3 ml de acetonitrilo se calienta a 65°C durante 1 hora y 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla se vierte en una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y el producto se extrae con diclorometano. Después de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 35 a 65% en ciclohexano, para dar 0,44 g de N^2 -(3-(*tert*-butildifenilsilanoxi)-2,2-dimetilpropil)-6-cloro-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de una espuma de color amarillo pálido.

10

^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 7,59 (m, 4H); 7,3 (m, 7H); 7,1 (m, 3H); 5,20 (s ancho, 2H); 4,8 (t ancho, 1H); 6,25 (s ancho, 1H); 3,80 (m, 4H); 4,70 (s, 2H); 3,34 (s, 2H); 3,21 (d, 2H); 1,01 (s, 9H); 0,85 (s, 6H) ppm.

15

Etapa 3.4. 6-cloro(3-fluorofenil)- N^2 -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



20

A una disolución a 0°C de 0,44 g (0,65 mmol) de N^2 -(3-(*tert*-butildifenilsilanoxi)-2,2-dimetilpropil)-6-cloro-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en 1,3 ml de tetrahidrofurano se añaden 0,73 ml (0,73 mmol) de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y luego durante 4 horas a temperatura ambiente, y a continuación se diluye con 20 ml de diclorometano. La disolución se lava con disolución acuosa de amoníaco y la fase orgánica se separa en un cartucho hidrófobo y después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol al 2 a 5% en diclorometano, para dar 0,095 g de 6-cloro-(3-fluorofenil)- N^2 -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de un sólido blanco después de recristalización en acetonitrilo y secado.

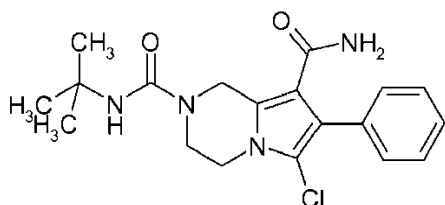
25

p. f.: 205-207°C

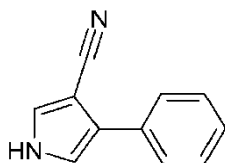
^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 7,48 (m, 1H); 7,2 (m, 4H); 6,86 (t ancho, 1H); 6,9 (s ancho, 1H); 4,75 (s, 2H); 4,65 (t, 1H); 3,92 (m, 2H); 3,84 (m, 2H); 3,06 (d, 2H); 2,97 (d, 2H); 0,79 (s, 6H) ppm.

30

Ejemplo 4 (compuesto 60): N^2 -(*tert*-butil)-6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



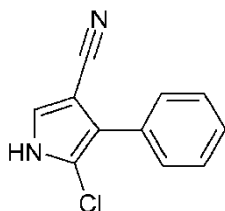
Etapa 4.1. 4-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo (CAS 40167-37-1) (Organic Reactions. Vol. 57, editado por Larry E. Overman et al. 2001 Organic Reactions, Inc. publicado por John Wiley & Sons)



5 A una suspensión de 53,7 g (464 mmol) de *tert*-butóxido de potasio en 500 ml de tetrahidrofurano anhidro se añade gota a gota una mezcla de 48,5 g (330 mmol) de la mezcla de 50,0 g (387 mmol) de cinamonitrilo (CAS 1885-38 -7) y 75,6 g (387 mmol) de isocianuro de tosilmetilo (CAS 36635-61-7) disuelto en 500 ml de tetrahidrofurano, mientras se mantiene la temperatura del medio de reacción a aproximadamente 25°C. La mezcla se agita a continuación durante 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente y luego se vierte en disolución saturada de cloruro de sodio. El producto de reacción se extrae a continuación con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un sólido pardo, que se disuelve en 350 ml de cloroformo caliente y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano, para dar 44,3 g de 4-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo en forma de un polvo de color beige después de trituración en diisopropiléter, separación por filtración y secado.

10 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,7-7,6 (m, 2H); 7,5-7,3 (m, 3H); 7,00 (t, 1H) ppm.

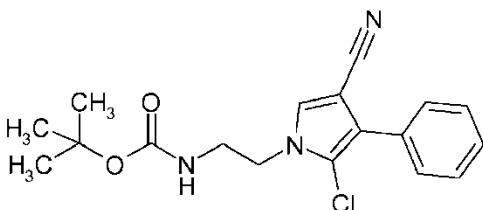
15 Etapa 4.2. 5-cloro-4-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo



20 A una disolución de 44,3 g (263 mmol) de 4-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo (CAS 40167-37-1) en 600 ml de tetrahidrofurano se añaden en porciones 35,8 g (268 mmol) de N-clorosuccinimida (CAS 128-09-6) y después la mezcla se agita durante 48 horas a reflujo. Después de enfriar, el medio de reacción se concentra a presión reducida y a continuación el residuo se recoge en agua. El producto de reacción se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un sólido, que se tritura en diisopropiléter y después se aísla por filtración. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo sólido obtenido se tritura en diisopropiléter y luego se aísla por filtración. Los dos lotes de sólidos se combinan para dar 51,7 g de 5-doro-4-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo en forma de un polvo de color beige

25 p. f.: 140-142°C
¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,65-7,55 (m, 2H); 7,5-7,3 (m, 3H); 7,30 (d, 1H) ppm.

Etapa 4.3. {2-[2-cloro-4-ciano-3-fenil-1H-pirrol-1-il]etil}carbamato de *tert*-butilo



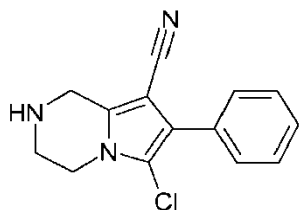
30 A una disolución de 51,6 g (254 mmol) de 5-doro-4-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo en 400 ml de acetonitrilo se añaden 20,4 g (509 mmol) de hidróxido de sodio finamente molido y 3,46 g (10,2 mmol) de hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio, y la mezcla se agita vigorosamente durante unos pocos minutos, seguido de la adición de 68,5 g (255 mmol) de (2-bromo-etil)carbamato de *tert*-butilo (CAS 39684-80-5), y la mezcla se agita a continuación durante 4 horas a reflujo.[Después de enfriar, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, el residuo se recoge en agua y el producto se extrae con acetato de etilo]. A continuación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar 67,9 g de {2-[2-doro-4-ciano-3-fenil-1H-pirrol-1-il]etil}carbamato de *tert*-butilo en forma de un polvo blanco después de recristalización en acetonitrilo, filtración y secado.

35

p. f.: 114-116°C

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,6-7,55 (m, 2H); 7,5-7,3 (m, 1H); 7,20 (s, 1H); 4,65 (s ancho, 1H); 4,15 (t ancho, 2H); 3,45 (m, 2H); 1,46 (s, 9H) ppm.

Etapa 4.4. 6-cloro-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrol-1,2-a]pirazina-8-carbonitrilo



5

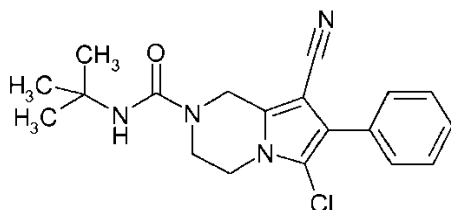
A una suspensión de 66,9 g (193 mmol) de {2-[2-cloro-4-ciano-3-fenil-1H-pirrol-1-il]etil}carbamato de *terc.*-butilo en 150 ml de etanol se añaden lentamente 688 ml (2670 mmol) de disolución acuosa de ácido clorhídrico 4 N y la mezcla se calienta a 90°C. Se observa rápidamente el desprendimiento de gas, y después de 1 hora, el medio es transparente. A continuación, se añaden 6,44 g (71,5 mmol) de paraformaldehído y se continúa el calentamiento durante otras 4 horas. Después de enfriar, el medio de reacción se basicifica lentamente mediante la adición de amoníaco acuoso, el producto se extrae con didorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un sólido amarillo, que se tritura en acetonitrilo y, a continuación, se aísla por filtración. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo sólido obtenido se tritura en acetonitrilo y se aísla por filtración. Los dos lotes de sólidos se combinan para dar 30,6 g de 6-cloro-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrol-1,2-a]pirazina-8-carbonitrilo en forma de un polvo de color beige después del secado.

15

p. f.: 128-130°C

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,6 (m, 2H); 7,5-7,3 (m, 6H); 4,20 (s, 2H); 3,90 (t, 2H); 3,35 (t, 2H); 1,7 (s ancho, 1H) ppm.

Etapa 4.5. N-*terc.*-butil-6-cloro-8-ciano-7-fenil-3,4-dihidropirrol-1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxamida



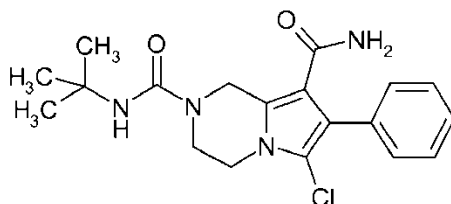
A una disolución de 34 g (119 mmol) de N-*terc.*-butil-6-cloro-8-ciano-7-fenil-3,4-dihidropirrol-1,2-a]pirazina-2(1H) carboxamida en 300 ml de diclorometano se añaden 16,3 ml (143 mmol) de isocianato de *terc.*-butilo (CAS1609-86-5). Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un sólido de color naranja, que se cristaliza en acetonitrilo para dar 40,0 g de N-*terc.*-butil-6-cloro-8-ciano-7-fenil-3,4-dihidropirrol-1,2-a]pirazina-2(1H)carboxamida en forma de un polvo amarillo después de filtración y secado.

25

p. f.: 174-176°C

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,6 (m, 2H); 7,5-7,3 (m, 3H); 4,35 (s, 2H); 4,4 (s ancho, 1H); 4,0 (m, 2H); 3,9 (m, 2H); 1,4 (s, 9H) ppm.

Etapa 4.6 N²-(*terc.*-butil -6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrol-1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida



30

A una disolución a 65°C de 40,0 g (112 mmol) de N-*terc.*-butil-6-cloro-8-ciano-7-fenil-3,4-dihidropirrol-1,2-a]pirazina-2(1H)carboxamida en 400 ml de metanol y dimetil sulfóxido (3:2) se añaden 10,1 ml (118 mmol) de disolución acuosa de hidróxido de sodio al 35% y después 19,8 ml (21,8 mmol) de disolución acuosa de peróxido de hidrógeno acuoso de 35 volúmenes en 4 fracciones cada 15 minutos. Después de la reacción durante 30 minutos a 65°C, la

mezcla se enfría, se concentra parcialmente a presión reducida y se recoge en diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y se seca a continuación sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un sólido amarillo, que se cristaliza en acetonitrilo y después se recrystaliza en acetonitrilo, para dar 25,2 g de *N*²-(*tert*-butil)-6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de un

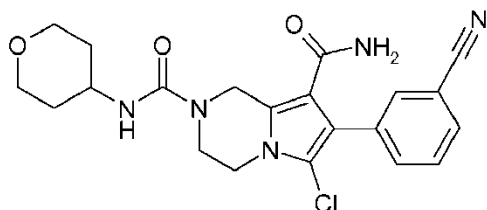
5

p. f.: 197-199°C

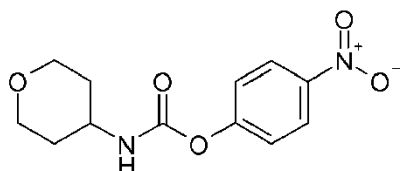
¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 7,45 (m, 2H); 7,35 (m, 3H); 7,0 (s ancho, 1H); 6,15 (s, 1H); 5,85 (s ancho, 1H); 4,70 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 1,30 (s, 9H) ppm.

10

Ejemplo 5 (compuesto 89): 6-cloro-7-(3-cianofenil)-*N*²-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



Etapa 5.1. tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de 4-nitrofenilo



15

A una disolución de 5,00 g (36,3 mmol) de hidrocioruro de tetrahidro-2*H*-piran-4-il-amina (CAS 38041-19-9) en 300 ml de diclorometano, enfriada a -15°C, se añaden en porciones 13,2 g (65,4 mmol) de cloruro de 4-nitrofenilo y luego 12,7 ml (72,7 mmol) de diisopropiletilamina. Se continúa agitando a -0°C durante 2 horas, y luego se añaden 20 ml de disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se separa por decantación y se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice de 80 g, eluyendo con una mezcla de acetona al 20% en diclorometano, para dar 8,26 g de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de 4-nitrofenilo en forma de un polvo blanco.

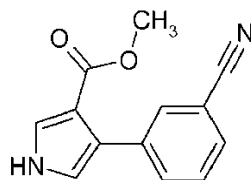
20

p. f.: 174-176°C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,25 (d, 2H); 7,35 (d, 2H); 5,10 (d ancho, 1H); 4,05 (m d, 2H); 3,85 (m, 1H); 3,50 (t d, 2H); 2,0 (m, 2H); 1,60 (m, 2H) ppm.

25

Etapa 5.2. 4-(3-cianofenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo



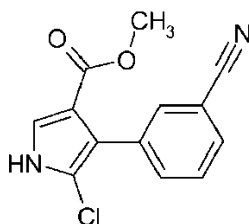
30

A una suspensión de 12,0 g (107 mmol) de *tert*-butóxido de potasio al 60% en aceite, en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añade gota a gota una mezcla de 13,3 g (71,1 mmol) de (E)-3-(3-cianofenil)acrilato de metilo (CAS 193151-10-9) y 13,9 g (71,1 mmol) de isocianuro de tosilmetilo (CAS 36635-61-7) disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano, mientras se mantiene la temperatura del medio de reacción a aproximadamente 25°C. La mezcla se agita a continuación durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se concentra parcialmente a presión reducida. Esta disolución se vierte a continuación en agua helada y el producto de reacción se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un sólido pardo, que se tritura en cloroformo para dar 10,8 g de 4-(3-cianofenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color beige después de enfriamiento, filtración y secado.

35

p. f.: 181-183°C

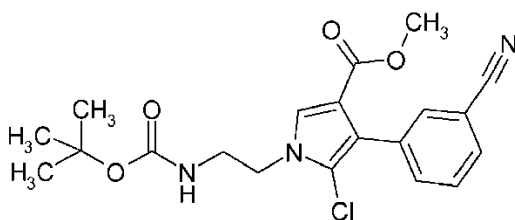
¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,6 (s ancho, 1H); 7,70-7,80 (m, 2H); 7,40-7,60 (m, 3H); 6,85 (t, 1H); 3,75 (s, 3H) ppm.

Etapa 5.3. 5-cloro-4-(3-cianofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

A una disolución de 16,5 g (72,9 mmol) de 4-(3-ciano-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo en 150 ml de tetrahidrofurano se añaden en porciones 9,93 g (74,4 mmol) de N-clorosuccinimida (CAS 128-09-6) y después la mezcla se agita durante 6 horas a reflujo. Después de enfriar, se añaden 250 ml de agua y el producto de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar 17,1 g de 5-cloro-4-(3-cianofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo en forma de un polvo de color beige después de recristalización en acetonitrilo, filtración y secado.

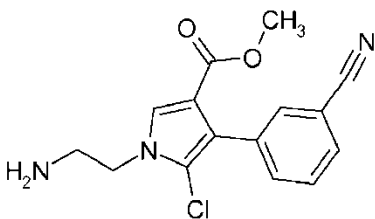
p. f.: 194-196°C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,6 (s ancho, 1H); 7,7-7,6 (m, 3H); 7,50 (m, 1H); 7,45 (d, 1H); 3,73 (s, 3H) ppm.

Etapa 5.4. 1-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-cloro-4-(3-cianofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

A una disolución de 9,38 g (36,0 mmol) de 5-cloro-4-(3-ciano-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo en 60 ml de acetonitrilo se añaden 2,88 g (72,0 mmol) de hidróxido de sodio en polvo y 0,49 g (1,4 mmol) de hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio, y la mezcla se agita vigorosamente durante unos pocos minutos, seguido de la adición de 9,68 g (43,2 mmol) de (2-bromoetil)carbamato de terc.-butilo (CAS 39684-80-5), y la mezcla se agita a continuación durante 6 horas a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se recoge en 250 ml de agua y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca luego sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un aceite de color naranja, que se purifica por cromatografía en una columna de 150 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol al 2% en diclorometano, para dar 13,5 g de 1-(2-terc.-butiloxycarbonilaminoetil)-5-cloro-4-(3-cianofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,60-7,75 (m, 3H); 7,50 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 4,68 (s ancho, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,47 (q, 2H); 1,46 (s, 9H) ppm.

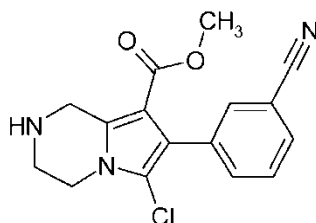
Etapa 5.5. 1-(2-aminoetil)-5-cloro-4-(3-ciano-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

A una disolución de 13,5 g (33,4 mmol) de 1-(2-terc.-butiloxycarbonilaminoetil)-5-cloro-4-(3-cianofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo en 50 ml de metanol se añaden 80 ml (320 mmol) de ácido clorhídrico 4 N y se calienta la mezcla vigorosamente a 60°C durante 2 horas. A continuación, se añaden 150 ml de agua y la disolución se basicifica mediante la adición de amoníaco acuoso. El producto se extrae con diclorometano, a continuación se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un aceite amarillo, que se purifica por cromatografía en una columna de 80 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco acuoso al 0,3% y metanol al 3% en diclorometano, para dar 8,4 g de 1-(2-aminoetil)-5-cloro-4-(3-cianofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo en forma de un polvo blanco después de la cristalización, trituración en diisopropiléter, filtración y secado.

p. f.: 111-113°C

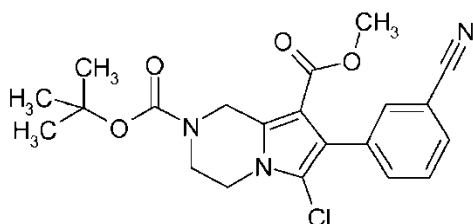
¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,80-7,4 (m, 5H); 4,09 (t, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,12 (t, 2H); 1,4 (s ancho, 2H) ppm.

Etapas 5.6. 6-cloro-7-(3-cianofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo



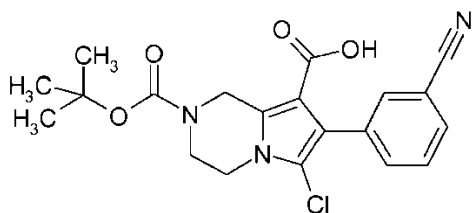
- 5 A una disolución de 8,41 g (27,7 mmol) de 1-(2-amino-etil)-5-cloro-4-(3-cianofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo en 20 ml de metanol, se añaden 84 ml (340 mmol) de disolución acuosa de ácido clorhídrico 4N. Se observa rápidamente la formación de un precipitado de color blanco y, a continuación, el medio se vuelve claro, mientras que la mezcla se calienta a 90°C y se añaden 0,92 g (10 mmol) de paraformaldehído. Se continúa el calentamiento a 90°C durante 4 horas. Después de enfriar, el medio de reacción se vierte en 200 ml de agua y la disolución se
- 10 basicifica mediante la adición de amoníaco acuoso. El producto se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un aceite de color naranja, que se cromatografía en una columna de 80 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol al 2% en diclorometano, para dar 7,1 g de 6-cloro-7-(3-cianofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo.
- 15 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,65-7,40 (m, 4H); 4,35 (s, 2H); 3,90 (t, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,35 (t, 2H) ppm.

Etapas 5.7. 6-cloro-7-(3-cianofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)dicarboxilato de 2-terc.-butilo 8-metilo



- 20 A una disolución de 7,10 g (22,5 mmol) de 6-cloro-7-(3-cianofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo en 50 ml de diclorometano se añaden lentamente 5,40 g (24,7 mmol) de dicarbonato de di-terc.-butilo (CAS 24424-99-5) disueltos en aproximadamente 20 ml de diclorometano. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un aceite amarillo, que se purifica por cromatografía en una columna de 80 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 20% en ciclohexano para dar 7,5 g de 6-cloro-7-(3-cianofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)dicarboxilato de 2-terc.-butilo 8-metilo en forma de un aceite transparente que cristaliza en metanol.
- 25 p. f.: 154-156°C
¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,65-7,40 (m, 4H); 4,90 (s, 2H); 3,9 (2m, 4H); 3,70 (s, 3H); 1,50 (s, 9H) ppm.

Etapas 5.8. Ácido 2-(terc.-butoxicarbonil)-6-cloro-7-(3-cianofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxílico



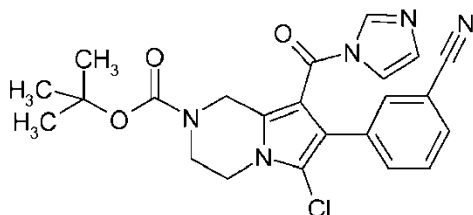
- 30 A una suspensión de 5,50 g (13,2 mmol) de 6-cloro-7-(3-cianofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-terc.-butilo 8-metilo en 60 ml de una mezcla de metanol, agua y tetrahidrofurano (1: 1: 2) se añaden 0,38 g (15,9 mmol) de hidróxido de litio, y la mezcla se calienta a 60°C durante 18 horas. La mezcla se recoge a continuación en 100 ml de diclorometano y 100 ml de agua, y luego se acidifica por adición de ácido sulfúrico 1 N acuoso. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa por

evaporación a presión reducida para dar un sólido amarillo, que se purifica por cromatografía en una columna de 80 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol al 2% en diclorometano, para dar 3,35 g de ácido 2-(*terc.*-butiloxicarbonil)-6-cloro-7-(3-cianofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-8-carboxílico en forma de un polvo blanco después de trituración en acetonitrilo, filtración y secado.

5 p. f.: 208-210°C

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 12,1 (s ancho, 1H); 7,8-7,5 (m, 4H); 4,80 (s, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 1,45 (s, 9H) ppm.

Etapa 5.9. 6-cloro-7-(3-cianofenil)-8-(1*H*-imidazol-1-ilcarbonil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo



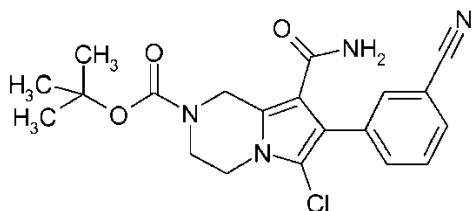
10

A una disolución de 3,1 g (7,71 mmol) de ácido 2-(*terc.*-butiloxicarbonil)-6-cloro-7-(3-cianofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-8-carboxílico en 20 ml de tetrahidrofurano se añaden 1,38 g (8,49 mmol) de carbonildiimidazol (CAS 530-62-1). Después de reacción durante 2 horas a 60°C, la mezcla se enfría y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en 60 ml de agua y el producto se extrae con didorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un aceite amarillo, que se purifica por cromatografía en una columna de 80 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol al 2% en didorometano, para dar 3,38 g de 6-cloro-7-(3-cianofenil)-8-(1*H*-imidazol-1-ilcarbonil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo en forma de un aceite incoloro.

15

20 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,60 (m, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,30 (m, 2H); 7,2 (m, 1H); 6,80 (m, 1H); 4,80 (s, 2H); 4,05 (t, 2H); 3,95 (m, 2H); 1,50 (s, 9H) ppm.

Etapa 5.10. 8-carbamoil-6-cloro-7-(3-cianofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo



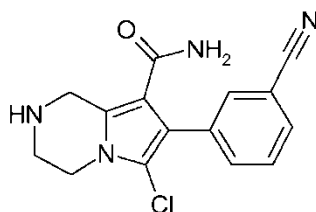
25

A una disolución de 3,28 g (7,26 mmol) de 6-cloro-7-(3-cianofenil)-8-(1*H*-imidazol-1-ilcarbonil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo en 4 ml de dimetilformamida en un autoclave se añaden 6 ml de amoníaco acuoso al 33%. La mezcla se agita durante 3 horas a 110°C y, después de enfriar, se vierte a continuación en 80 ml de agua y el sólido se separa por filtración. El sólido se recoge en diclorometano, luego la disolución se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar 2,9 g de 8-carbamoil-6-cloro-7-(3-cianofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo después del secado.

30 p. f.: 206-208°C

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 7,85-7,75 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,65-7,60 (m, 2H); 7,1 (s ancho, 1H); 6,45 (s ancho, 1H); 4,70 (s, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,8 (m, 2H); 1,45 (s, 9H) ppm.

Etapa 5.11. 6-cloro-7-(3-cianofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida

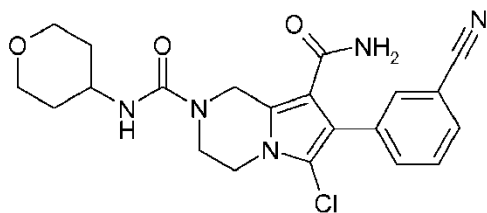


A una disolución de 2,90 g (7,23 mmol) de 8-carbamoil-6-doro-7-(3-cianofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo en 7 ml de diclorometano se añaden lentamente 7 ml (72 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, el residuo se recoge en agua y la fase acuosa se basicifica mediante la adición de amoníaco acuoso. El sólido formado se separa por filtración, se enjuaga con agua y se tritura en acetonitrilo para dar 1,7 g de 6-cloro-7-(3-cianofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxamida en forma de un polvo blanco después de la separación por filtración y secado a presión reducida.

p. f.: 151-153°C

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,80-7,65 (m, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,6-7,5 (m, 2H); 7,0 (s ancho, 1H); 6,5 (s ancho, 1H); 4,00 (s, 2H); 3,75 (t, 2H); 3,10 (t, 2H) ppm.

Etapa 5.12. 6-cloro-7-(3-cianofenil)-*N*²-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida

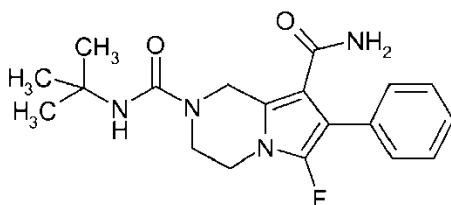


Una suspensión de 0,67 g (2,23 mmol) de 6-cloro-7-(3-cianofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxamida, 0,712 g (2,67 mmol) de tetrahydro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de 4-nitrofenilo y 0,616 g (1,12 mmol) de carbonato de potasio en 10 ml de acetonitrilo se calienta a 65°C durante 1 hora y 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla se concentra a presión reducida, el residuo se diluye con didorometano y la disolución se lava con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra, y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en una columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol al 2 a 5% en diclorometano, para dar 0,79 g de 6-cloro-7-(3-cianofenil)-*N*²-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8 (1*H*)-dicarboxamida en forma de un polvo blanquecino después de recristalización en 100 ml de etanol, separación por filtración y secado a presión reducida.

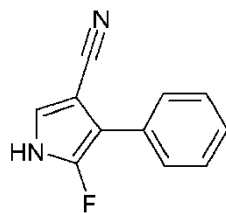
p. f.: 236-238°C

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,80 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,65 (, 2H); 7,05 (s ancho, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,50 (s ancho, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,95-3,75 (m, 6H); 3,70 (m, 1H); 3,45 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,50 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 6 (compuesto 58): *N*²-(*terc.*-butil)-6-fluoro-7-fenil-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



Etapa 6.1. 5-fluoro-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo

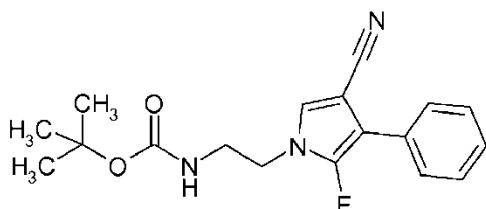


A una disolución de 9,50 g (56,5 mmol) de 4-fenil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (CAS 40167-37-1) en 300 ml de acetonitrilo se añaden en porciones 24,0 g (67,8 mmol) de bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabido[2.2.2]octano (SelectFluor - CAS 140681-55-6) observándose una cierta cantidad de exotermicidad. La mezcla se agita durante 18 horas a 60°C. Después de enfriar, el medio de reacción se concentra a presión reducida y luego el residuo se recogió en 500 ml de acetato de etilo. La disolución se lava dos veces con 250 ml de

agua y después con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un aceite pardo, que se cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 15% en ciclohexano, para dar 3,75 g de 5-fluoro-4-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo en forma de un aceite de color rojo después del secado, que es el producto que se utiliza tal como se obtiene para el resto de la síntesis.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,7 (s ancho, 1H); 7,7-7,3 (m, 5H); 6,95 (m, 1H) ppm.

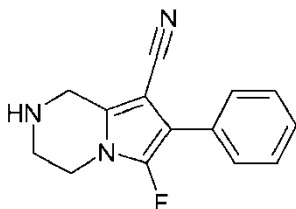
Etapla 6.2. {2-[4-ciano-2-fluoro-3-fenil-1H-pirrol-1-il]etil}carbamato de *terc.*-butilo



A una disolución de 3,75 g (20,1 mmol) de 5-fluoro-4-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo en 101 ml de acetonitrilo se añaden 1,6 g (40 mmol) de hidróxido de sodio finamente molido y 0,27 g (0,81 mmol) de hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio, y la mezcla se agita vigorosamente durante unos pocos minutos, seguido de la adición de 5,42 g (24,2 mmol) de (2-bromoetil)carbamato de *terc.*-butilo (CAS 39684-80-5), y la mezcla se agita a continuación durante 18 horas a 90°C. Después de enfriar, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida y el residuo se recoge en dos veces 125 ml de agua. El producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava después con disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 15 a 50% en ciclohexano, para dar 2,5 g de 5-fluoro-4-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo en forma de un aceite de color pardo.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,65 (d, 2H); 7,55 (t, 2H); 7,30 (d, 1H); 4,7 (s ancho, 1H); 4,05 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 1,46 (s, 9H) ppm.

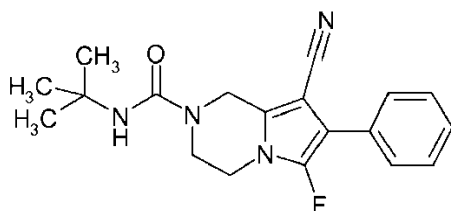
Etapla 6.3. 6-fluoro-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrol-1,2-a]pirazina-8-carbonitrilo



A una suspensión de 2,50 g (7,59 mmol) de {2-[2-fluoro-4-ciano-3-fenil-1H-pirrol-1-il]etil}carbamato de *terc.*-butilo en 5 ml de etanol se añaden lentamente 25 ml (100 mmol) de disolución acuosa de ácido clorhídrico 4 N y 0,25 g (2,8 mmol) de paraformaldehído. La mezcla se calienta a 90°C durante otras 2 horas. Después de enfriar, el medio de reacción se basicifica lentamente mediante la adición de amoníaco acuoso y el producto se extrae con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida. El aceite negro obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol al 2 a 5% en diclorometano, para dar 0,75 g de 6-fluoro-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrol-1,2-a]pirazina-8-carbonitrilo en forma de un aceite de color pardo después del secado.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,7 (m, 1H); 7,5-7,3 (m, 4H); 4,20 (s, 2H); 3,90 (t, 2H); 3,30 (t, 2H); 1,8 (s ancho, 1H) ppm.

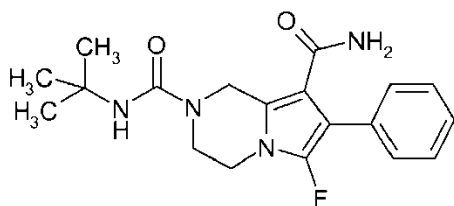
Etapla 6.4 *N-terc.*-butil-8-ciano-6-fluoro-7-fenil-3,4-dihidropirrol-1,2-a]pirazina-2(1H)carboxamida



A una disolución enfriada a 0°C de 0,75 g (3,1 mmol) de 6-fluoro-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazina-8-carbonitrilo en 50 ml de diclorometano se añaden gota a gota 1,4 ml (10 mmol) de trietilamina y luego 0,37 g (3,7 mmol) de isocianato de *terc.*-butilo (CAS1609-86-5). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, el medio se vierte en agua, la fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un sólido en forma de una espuma verde, que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 20 a 50% en ciclohexano, para dar 0,36 g de *N*-*terc.*-butil-8-ciano-6-fluoro-7-fenil-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2(1*H*)carboxamida en forma de un sólido gomoso de color naranja.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,65 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,35 (m, 1H); 4,65 (s, 2H); 4,5 (s ancho, 1H); 3,95 (m, 2H); 1,4 (s, 9H) ppm.

Etapa 6.5. *N*²-(*terc.*-butil)-6-fluoro-7-fenil-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida

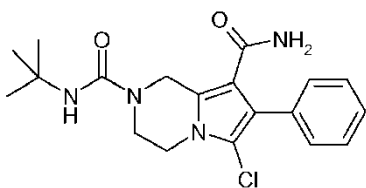


A una disolución de 0,360 g (1,06 mmol) de *N*-*terc.*-butil-6-fluoro-8-ciano-7-fenil-3,4-dihidropirrollo [1,2-a]pirazina-2(1*H*)carboxamida en 4,2 ml de metanol se añaden 0,1 ml (1,1 mmol) de disolución acuosa de hidróxido de sodio al 35% y luego 0,28 ml (3,2 mmol) de 35 volúmenes de disolución acuosa de peróxido de hidrógeno. Después de agitar durante 2 horas a 60°C, se añaden otros 0,05 ml (0,5 mmol) de 35 volúmenes de disolución acuosa de peróxido de hidrógeno y la mezcla se agita durante 16 horas a 60°C. Después de enfriar, se añaden 0,25 g de tiosulfato de sodio disuelto en 0,5 ml de agua y la mezcla heterogénea se diluye con 75 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava dos veces con 25 ml de agua y luego con 25 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después de lo cual se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un aceite amarillo, que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol al 2 a 6% en didorometano, para dar 0,06 g de 6-fluoro-7-fenil-*N*²-(*terc.*-butil-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de un sólido después de la trituración en diisopropiléter, filtración y secado.

p. f.: 213-215°C

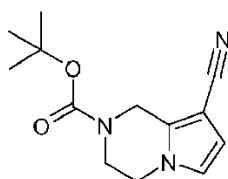
¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,4 (m, 5H); 7,05 (s ancho, 1H); 6,15 (s ancho y s, 2H); 4,70 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 1,30 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 7 (compuesto 60): *N*²-*terc.*-butil-6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



La síntesis de este compuesto también se describe en el Ejemplo 4.

Etapa 7.1: 8-ciano-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo



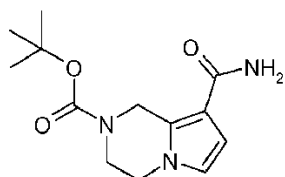
A una disolución bajo nitrógeno de 28,7 g (102 mmol) de 4-(*terc.*-butiloxicarbonil)-1-formilpiperazina-2-carboxilato de sodio (CAS 1108698-36-7) en 1 l de didorometano se añaden 21,5 g (113 mmol) de cloruro de *p*-toluenosulfonilo. Después de agitar durante 40 minutos, se añaden 8,2 ml (102 mmol) de 2-cloroacilonitrilo. Después de agitar durante 40 minutos, se añaden gota a gota 32,8 ml (235 mmol) de trietilamina y la mezcla se agita durante la noche

a temperatura ambiente, y a continuación se somete a reflujo durante 1 hora. La disolución se enfría a temperatura ambiente. Se añaden 150 ml de agua. La fase orgánica se separa por decantación, se lava dos veces con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico y se filtra y concentra a presión reducida. El residuo obtenido se somete a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 0 a 10% en diclorometano, para dar 17,5 g de 8-ciano-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato *terc.*-butilo en forma de un sólido blanco después de disolver en una mezcla de ciclohexano y diclorometano y después precipitando por concentración lenta y secado a presión reducida.

p. f.: 97°C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 6,60 (d, 1H); 6,45 (d, 1H); 4,75 (s, 2H); 4,0 (m, 2H); 3,9 (m, 2H); 1,55 (s, 9H) ppm.

10 Etapa 7.2. 8-carboxilato-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato *terc.*-butilo

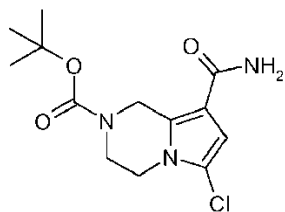


A una disolución de 26,7 g (108 mmol) de 8-ciano-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo en 490 ml de metanol se añaden 80 ml (864 mmol) de hidróxido de sodio acuoso concentrado al 32% y 4,0 g (41 mmol) de disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35%. El medio de reacción se calienta a 55°C durante 2 horas. Se añaden entonces 4 veces 4,0 g (41 mmol) de disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35% cada 2 horas y a continuación el calentamiento continúa a 55°C durante 18 horas. El medio se trata a continuación con una disolución acuosa de 30 g (190 mmol) de tiosulfato de sodio en 250 ml de agua y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora y luego se concentra parcialmente a presión reducida. El producto se extrae con 350 ml y después dos veces 100 ml de diclorometano, y las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en una mezcla de diclorometano y acetato de etilo y luego precipita por concentración lenta para dar 21,1 g de 8-carbamoil-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo en forma de un sólido blanco después de secar en una estufa de secado a 60°C a presión reducida.

p. f.: 181°C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 6,55 (d, 1H); 6,30 (d, 1H); 5,5 (s ancho, 2H); 4,95 (s, 2H); 4,0 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 1,50 (s, 9H) ppm.

25 Etapa 7.3: 8-carbamoil-6-cloro-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo

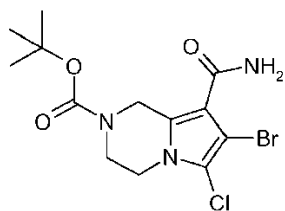


A una disolución bajo nitrógeno de 21,1 g (79,6 mmol) de 8-carbamoil-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo en 600 ml de diclorometano, enfriada a -40°C, se añade gota a gota una disolución de 10,6 g (79,6 mmol) de N-dorosuccinimida en 200 ml de diclorometano a lo largo de aproximadamente 40 minutos. Se continúa la agitación durante 6 horas a una temperatura de -40°C, luego se añaden 150 ml de agua y se deja que el medio de reacción se caliente a temperatura ambiente. El producto se aísla por filtración y se lava con agua para dar 17,5 g de 8-carbamoil-6-cloro-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo en forma de un sólido blanquecino después de secar a presión reducida a 40°C en presencia de pentóxido de fósforo.

p. f. = 223-225°C

¹H RMN (DMSO) δ: 7,35 (s ancho, 1H); 6,85 (s ancho, 1H); 6,75 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,85 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 1,45 (s, 9H) ppm.

35 Etapa 7.4. 7-bromo-8-carbamoil-6-cloro-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo

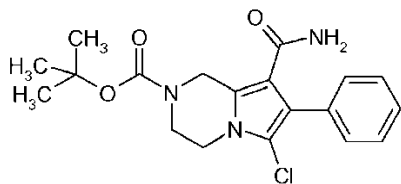


A una disolución de 10,5 g (35,1 mmol) de 8-carbamoyl-6-cloro-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo en 1 l de una mezcla de acetato de etilo al 50% en diclorometano pre-enfriado a 0°C, se añade lentamente una disolución de 6,90 g (38,6 mmol) de N-bromosuccinimida en 200 ml de diclorometano. La reacción se agita durante 5 horas a 0°C y después durante 12 horas, al tiempo que se permite que la temperatura vuelva a la temperatura ambiente. A continuación, se añaden 300 ml de agua, la fase orgánica se separa por decantación y después la fase acuosa se lava con dos veces con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se concentran parcialmente a presión reducida. La disolución se recoge en 60 ml de agua y los disolventes orgánicos se separan por evaporación a presión reducida. La materia insoluble suspendida en el agua se aísla por filtración, se lava con agua y después se seca a presión reducida en presencia de pentóxido de fósforo. El residuo obtenido se somete a cromatografía sobre columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla acetato de etilo al 5 a 50% en diclorometano, para dar 5,0 g de 7-bromo-8-carbamoyl-6-cloro-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco después de trituración en acetato de etilo y secado a 60°C a presión reducida.

p. f.: 214-216°C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 6,7 (s ancho, 1H); 5,5 (s ancho, 1H); 5,00 (s, 2H); 3,9 (m, 4H); 1,50 (s, 9H) ppm.

Etapa 7.5. 8-carbamoyl-6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

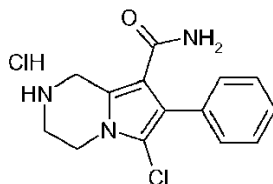


A una disolución bajo nitrógeno de 3,78 g (9,98 mmol) de 7-bromo-8-carbamoyl-6-cloro-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo en 160 ml de tetrahidrofurano g se añaden 1,34 g (11,0 mmol) de ácido bencenoborónico (CAS 98-80-6), 8 ml de agua, 9,76 g (30,0 mmol) de carbonato de cesio y 0,98 g (1,20 mmol) de un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodidoropaladio(II) y didorometano (PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ - CAS 95464-05-4). La mezcla se agita durante 6 horas a 100°C y luego durante 15 horas a 80°C, después se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite™. El Celite se enjuaga con 100 ml de acetato de etilo y se añaden 30 ml de agua a los filtrados reunidos. La fase orgánica se separa por decantación, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se somete a cromatografía sobre columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 5 a 50% en diclorometano, para dar 1,50 g de 8-carbamoyl-6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco después de recristalización en acetato de etilo y secado a 60°C a presión reducida.

p. f.: 178-180°C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,4-7,25 (m, 5H); 5,1 (s ancho, 2H); 4,9 (s, 2H); 3,85 (m, 4H); 1,45 (s, 9H) ppm.

Etapa 7.6. Hidrodoruro de 8-carbamoyl-6-cloro-7-fenil-1,2,3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina



A una disolución enfriada a aproximadamente 0°C de 5,99 g (15,9 mmol) de 8-carbamoyl-6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo en 50 ml de didorometano y 200 ml de metanol se añaden en porciones 12,6 g (116 mmol) de trimetilclorosilano. La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y el medio de reacción se concentra a continuación a presión reducida y se co-evapora dos veces con

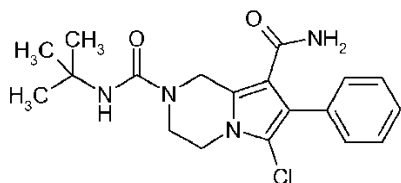
acetato de etilo. El residuo se cristaliza en acetato de etilo para dar 4,88 g de hidrocloreto de 8-carbamoil-6-cloro-7-fenil-1,2,3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina en forma de un sólido blanco después de secar a 60°C a presión reducida.

p. f.: 227-230°C (descomposición)

¹H RMN (DMSO) δ: 9,5 (s ancho, 2H); 7,55-7,30 (m, 5H); 7,20 (s ancho, 1H); 4,55 (s, 2H); 4,15 (m, 2H); 3,65 (m, 2H) ppm.

5

Etapa 7.7 *N*²-*terc.*-butil-6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



A una disolución bajo nitrógeno y enfriada a aproximadamente 0°C de 2,06 g (6,6 mmol) de hidrocloreto de 8-carbamoil-6-cloro-7-fenil-1,2,3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina en 60 ml de didorometano se añaden 2,76 ml (19,8 mmol) de trietilamina y luego 0,90 ml (7,92 mmol) de isocianato de *terc.*-butilo. La disolución se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se añaden 20 ml de agua. La fase orgánica se separa por decantación, se lava dos veces con 20 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico y se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 5 a 50% en diclorometano, y el producto obtenido se recrystaliza en acetato de etilo, para dar 0,46 g de *N*²-*terc.*-butil-6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de un sólido blanco después de secar a 60°C a presión reducida.

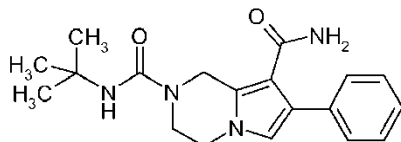
10

15

p. f.: 192 - 195°C

¹H RMN (DMSO) δ: 7,45 (m, 2H); 7,35 (m, 3H); 7,0 (s ancho, 1H); 6,15 (s, 1H); 5,85 (s ancho, 1H); 4,70 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 1,30 (s, 9H) ppm.

20 Ejemplo 8 (compuesto 1): *N*²-*terc.*-butil-7-fenil-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



Una mezcla de 0,866 g (2,31 mmol) de *N*²-*terc.*-butil-6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida, 6,0 g (95 mmol) de formiato de amonio y 0,20 g (0,09 mmol) de paladio sobre carbón vegetal al 10% que contiene agua al 50% en 50 ml de metanol se somete a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtra a través de Celite y el Celite se enjuaga con diclorometano. El filtrado se concentra luego a presión reducida y el residuo se recoge en didorometano. La disolución se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y después se concentra a presión reducida. El producto se purifica después por cromatografía en una columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 95 a 50% en diclorometano, para dar 0,31 g de *N*²-*terc.*-butil-7-fenil-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de un sólido blanco después de cristalización en dietiléter y secado.

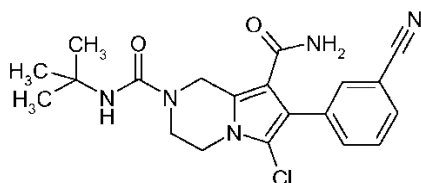
25

30

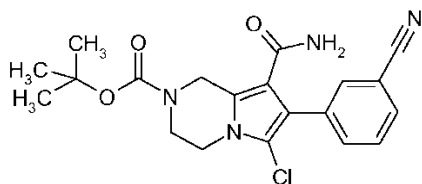
p. f.: 156-158°C

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 7,4 (m, 4H); 7,25 (m, 1H); 6,9 (s ancho, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,2 (s ancho, 1H); 6,05 (s, 1H); 4,70 (s, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 1,33 (s, 9H) ppm.

35 Ejemplo 9 (compuesto 65): *N*²-*terc.*-butil-6-cloro-7-(3-cianofenil)-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



Etapa 9.1. 8-carbamoil-6-cloro-7-(3-ciano-fenil)-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo

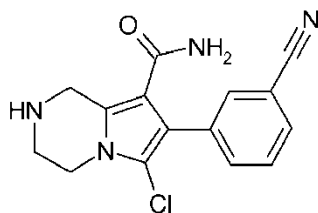


5 A una disolución bajo nitrógeno de 6,50 g (17,2 mmol) de 7-bromo-8-carbamoyl-6-cloro-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo en 200 ml de tetrahidrofurano se añaden 2,52 g (17,2 mmol) de ácido 3-cianofenilborónico (CAS 150255-96-2), 10 ml de agua, 16,8 g (52,4 mmol) de carbonato de cesio y 1,68 g (2,06 mmol) de un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenododicloropaldio(II) y diclorometano (PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ - CAS 95464-05-4). La mezcla se agita durante 6 horas a 100°C y luego durante 15 horas a 80°C, después se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite™. El Celite se enjuaga con 200 ml de acetato de etilo y se añaden 30 ml de agua a los filtrados reunidos. La fase orgánica se separa por decantación, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 2 a 50% en diclorometano, para dar 3,69 g de 8-carbamoyl-6-cloro-7-(3-cianofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo en forma de un sólido blanco después de recristalización en acetato de etilo y secado a 60°C a presión reducida.

p. f.: 209-210°C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,8-7,55 (m, 4H); 5,1 (s ancho, 2H); 5,00 (s, 2H); 3,95 (m, 4H); 1,55 (s, 9H) ppm.

15 Etapa 9.2. Hidrocloruro de 8-carbamoyl-6-cloro-7-(3-cianofenil)-1,2,3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina



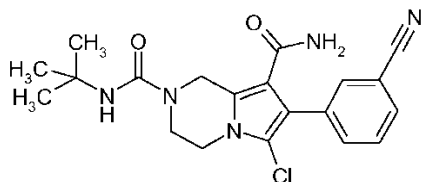
HCl

20 A una disolución enfriada a aproximadamente 0°C de 2,12 g (5,29 mmol) de 8-carbamoyl-6-cloro-7-(3-cianofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo en una mezcla de 50 ml de diclorometano y 150 ml de metanol se añaden en porciones 2,75 g (31,7 mmol) de trimetilclorosilano. La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y el medio de reacción se concentra a continuación a presión reducida y se co-evapora dos veces con acetato de etilo. El residuo se aísla después de la concentración a presión reducida mediante separación por filtración y enjuagado con éter, para dar 1,78 g de hidrocloruro de 8-carbamoyl-6-cloro-7-(3-cianofenil)-1,2,3,4-dihidropirrolo-[1,2-a]pirazina en forma de un sólido blanco.

p. f.: 254-256°C

25 ¹H RMN (DMSO) δ: 9,9 (s ancho, 2H); 7,80 (m, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,20 (s ancho, 1H); 6,5 (s ancho, 1H); 4,45 (s, 2H); 4,15 (m, 2H); 3,50 (m, 2H) ppm.

Etapa 9.3. N²-*terc.*-butil-6-cloro-7-(3-cianofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida

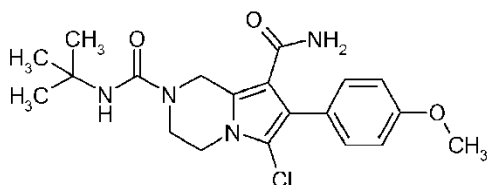


30 A una disolución, bajo nitrógeno y enfriada a aproximadamente 0°C, de 1,11 g (3,29 mmol) de hidrocloruro de 8-carbamoyl-6-cloro-7-(3-cianofenil)-1,2,3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina y 1,15 ml (8,23 mmol) de trietilamina en 40 ml de diclorometano se añaden 0,45 ml (3,95 mmol) de isocianato de *terc.*-butilo. La disolución se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se añaden 30 ml de agua. La fase orgánica se separa por decantación, se lava con disolución acuosa saturada de ácido clorhídrico 1 N, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra, y se concentra a presión reducida. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol al 10 a 50% en diclorometano, y el producto obtenido se recristaliza en acetato de etilo, para dar 0,97 g de N²-*terc.*-butil-6-cloro-7-(3-cianofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida en forma de un sólido blanco después del secado.

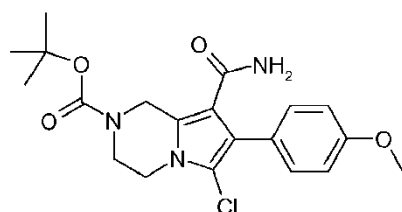
p. f.: 192 - 195°C

¹H RMN (DMSO) δ: 7,80 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,65 (m, 2H); 7,1 (s ancho, 1H); 6,5 (s, 1H); 6,15 (s ancho, 1H); 4,65 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 1,30 (s, 9H) ppm.

5 **Ejemplo 10 (compuesto 64):** *N*²-*tert*-butil-6-cloro-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



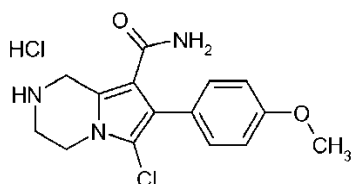
Etapa 10.1. 8-carbamoil-6-cloro-7-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



10 A una mezcla bajo nitrógeno de 4,00 g (10,6 mmol) de 7-bromo-8-carbamoil-6-cloro-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo, bajo N₂ con el derivado de bromo de pirrolo[1,2-*a*]pirazina, 1,77 g (11,6 mmol) de ácido 4-metoxifenilborónico y 10,3 g (31,7 mmol) de carbonato de cesio en una mezcla de 80 ml de tetrahidrofurano y 4 ml de agua se añaden 0,863 g (1,06 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodioropaldio(II) (CAS 72287-26-4). La mezcla se calienta a 100°C durante 20 horas y, después de enfriar, el medio se diluye a continuación con acetato de etilo y se filtra a través de Celite. El filtrado se lava con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida, y el residuo se cromatografía en una columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-100% en diclorometano, para dar 3,35 g de 8-carbamoil-6-cloro-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo después de cristalización en acetato de etilo y secado.

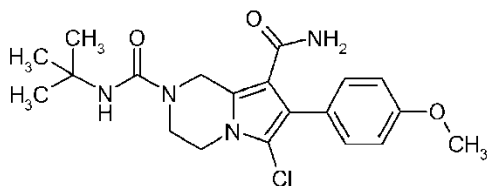
15 p. f.: 188,5°C
20 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,35 (d, 2H); 7,05 (d, 2H); 5,3 (s ancho, 1H); 5,2 (s ancho, 1H); 5,00 (s, 2H); 3,95 (m, 4H); 3,90 (s, 3H); 1,55 (s, 9H) ppm.

Etapa 10.2 Hidrocloruro de 8-carbamoil-6-cloro-7-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina



25 A una disolución de 3,35 g (8,25 mmol) de 8-carbamoil-6-cloro-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en 100 ml de metanol se añaden 6,29 ml (5,38 mmol) de trimetilclorosilano. Después de agitar durante 19 horas, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida y el residuo de la evaporación se co-evapora varias veces con acetato de etilo para dar 2,75 g de hidrocloruro de 8-carbamoil-6-cloro-7-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina se aísla por filtración, se enjuaga con éter y se seca. El producto se utiliza tal como se obtiene en el resto de la síntesis.

30 Etapa 10.3 *N*²-*tert*-butil-6-cloro-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida

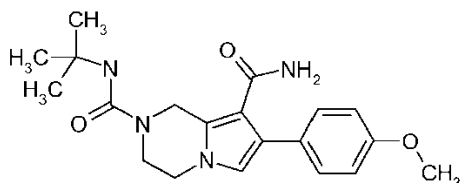


A una disolución, bajo nitrógeno y a 0°C, de 1,55 g (4,53 mmol) de hidrocloreto de 8-carbamoil-6-cloro-7-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina en 70 ml de diclorometano se añaden 1,89 ml (13,7 mmol) de trietilamina y 0,62 ml (5,44 mmol) de isocianato de *tert.*-butilo. La mezcla se agita durante tres horas al tiempo que se permite que la temperatura vuelva a la temperatura ambiente, y después se añaden agua y 30 ml de diclorometano. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en 40 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 20 a 50% en diclorometano, para dar 0,48 g de *N*²-*tert.*-butil-6-cloro-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de un sólido de color amarillo pálido después de cristalización en acetato de etilo y secado.

p. f.: 168-170°C

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,25 (d, 2H); 7,00 (d y s ancho, 3H); 6,15 (s, 2H); 5,70 (s ancho, 1H); 4,70 (s, 2H); 3,9 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,80 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 1,30 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 11 (compuesto 2): *N*²-*tert.*-butil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida

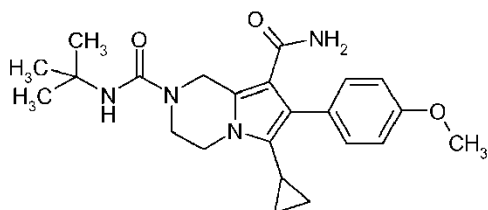


Una mezcla de 1,20 g (2,96 mmol) de *N*²-*tert.*-butil-6-cloro-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida, 6,0 g (95 mmol) de formiato de amonio y 0,22 g (0,10 mmol) de paladio sobre carbón vegetal al 10% que contiene 50% de agua en 80 ml de metanol se calienta a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtra a través de Celite y el Celite se enjuaga con metanol y diclorometano. A continuación, el filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se recoge en diclorometano. La disolución se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y después se concentra a presión reducida. El producto se purifica después por cromatografía en una columna de 70 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 20 a 50% en diclorometano, para dar 0,64 g de *N*²-*tert.*-butil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de un sólido blanco después de cristalización en acetato de etilo y secado.

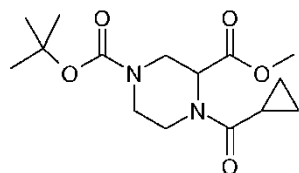
p. f.: 197-198°C

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,30 (d, 2H); 6,95 (d, 2H); 6,85 (s ancho, 1H); 6,15 (s, 2H); 6,70 (s, 1H); 5,95 (s ancho, 1H); 4,70 (s, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,70 (m, 2H); 1,30 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 12 (compuesto 36): *N*²-*tert.*-butil-6-ciclopropil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



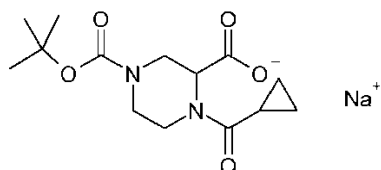
Etapa 12.1. 3-metil-4-ciclopropanocarbonilpiperazina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert.*-butilo



A una disolución enfriada a 0°C de 10,0 g (35,6 mmol) de hidrocloreto de piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc.*-butilo 3-metilo (CAS 129799-08-2) en 350 ml de diclorometano se añaden 11,0 ml (79,1 mmol) de trietilamina y, a continuación, durante 35 minutos, 3,6 ml (40 mmol) de cloruro de cidopropilcarbonilo disueltos en 50 ml de diclorometano. El medio se agita de 0°C a temperatura ambiente durante 4 horas 30 minutos y luego se lava dos veces con 40 ml de agua y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se separa por evaporación a presión reducida y el residuo se cromatografía en una columna de 90 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 5 a 50% en didorometano, para dar 11,5 g de 4-ciclopropanocarbonilpiperazina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc.*-butilo 3-metilo en forma de un aceite viscoso.

¹H RMN (DMSO-d₆ - 110°C) δ: 5,6 (m, 1H); 4,95 (d ancho, 1H); 4,70 (m, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,30 (s, 3H); 4,05 (s, 1H); 3,85 (dd, 1H); 3,60 (t ancho, 1H); 2,5 (m, 1H); 2,0 (s, 9H); 1,4 (m, 4H) ppm.

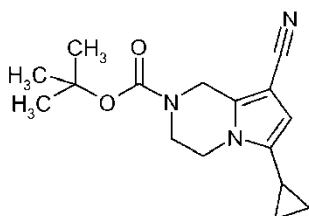
Etapa 12.2. 4-ciclopropanocarbonilpiperazina-1,3-dicarboxilato sódico de 1-*terc.*-butilo



A una disolución de 11,5 g (36,8 mmol) de 3-metil-4-ciclopropanocarbonilpiperazina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc.*-butilo 3-metilo en 127,5 ml de metanol se añaden 1,77 g de hidróxido sódico disuelto en 22,5 ml de agua. La mezcla se agita durante 24 horas y el medio de reacción se concentra a continuación a presión reducida y el residuo se co-evapora con tolueno, para dar 12,6 g de 4-ciclopropanocarbonilpiperazina-1,3-dicarboxilato sódico de 1-*terc.*-butilo en forma de un polvo blanco después del secado, y se utiliza tal como se obtiene en el resto de la síntesis.

¹H RMN (DMSO-d₆ - 110°C) δ: 4,50 (m, 1H); 4,35 (dd, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,35 (s ancho, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,40 (s, 9H); 0,85-0,55 (m, 4H) ppm.

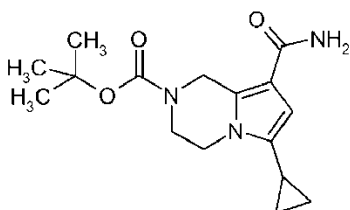
Etapa 12.3. 8-ciano-6-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de *terc.*-butilo (CAS502933-77-9; documento WO2003/024 967)



A una disolución de 57,4 g (179 mmol) de 4-ciclopropanocarbonilpiperazina-1,3-dicarboxilato sódico de 1-*terc.*-butilo en 900 ml de diclorometano se añaden 35,9 g (188 mmol) de cloruro de tosilo. Después de agitar durante 20 minutos se añaden 14,3 ml de cloroacilonitrilo (CAS 920-37-6). Después de otros 20 minutos, se añaden 52,7 ml de trietilamina, mientras se observa el desprendimiento de gas al inicio de la adición. La agitación se mantiene durante 18 horas, y después la disolución se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo se cromatografía en una columna de 330 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano al 0 a 80%, diclorometano al 20 a 95% y acetato de etilo al 0 a 5%, para dar 10 g de un aceite que contiene predominantemente 8-ciano-6-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de *terc.*-butilo (CAS 502933-77-9; documento WO 2003/024 967) y en menor cantidad 7-ciano-6-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de *terc.*-butilo.

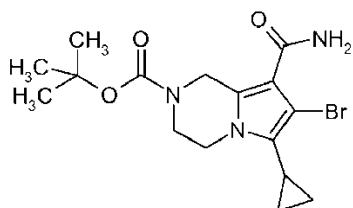
¹H RMN (CDCl₃) δ: 6,00 y 5,95 (s y s, 1H); 4,65 y 4,45 (s y s, 2H); 3,95 y 3,80 (m y m, 4H); 1,6 (m, 1H); 1,4 (s, 9H); 1,1-0,75 (m, 3H); 0,55 (m, 1H) ppm.

Etapa 12.4 8-carbamoil-6-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de *terc.*-butilo



A una disolución de 9,8 g (34,1 mmol) de 8-ciano-6-ciclopropil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]pirazina-2-carboxilato de *tert*.-butilo (CAS 502933-77-9; documento WO 2003/024 967) y 7-ciano-6-ciclopropil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]pirazina-2-carboxilato de *tert*.-butilo (502933-78-0; documento WO 2003/024 967) obtenida durante la etapa 10.3. en 200 ml de metanol se añaden 8,6 ml (290 mmol) de hidróxido de sodio acuoso al 35% en peso y 8,0 ml (93 mmol) de disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35% cuatro veces cada 2 horas, mientras que la mezcla se mantiene a 45°C. Después de 18 horas a esta misma temperatura, la mezcla se enfría y se trata con 10,7 g (68 mmol) de tiosulfato de sodio y 50 ml de agua y a continuación se agita durante 1 hora. El disolvente se concentra parcialmente y el producto de reacción se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida, y el residuo se cromatografía en una columna de 80 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 5 a 50% en didorometano, para dar 2,82 g de 7-carbamoil-6-ciclopropil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]pirazina-2-carboxilato de *tert*.-butilo y 4,82 g de 8-carbamoil-6-ciclopropil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]pirazina-2-carboxilato de *tert*.-butilo después de cristalización en acetato de etilo y secado. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 5,95 (s, 1H) ; 5,45 (s ancho, 2H); 4,95 (s, 2H); 4,05 (m, 2H); 3,90 (m, 2H); 1,7 (m, 1H); 1,50 (s, 9H); 0,90 (m, 2H); 0,60 (m, 2H) ppm.

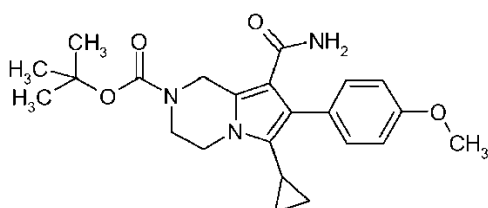
15

Etapa 12.5. 7-bromo-8-carbamoil-6-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de *terc.*-butilo

A una disolución de 12,8 g (41,9 mmol) de 8-ciano-6-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de *terc.*-butilo (CAS 502933-77-9; documento WO 2003/024 967) en 350 ml de diclorometano, enfriada entre -30 y -35°C, se añaden en porciones 8,36 g (47,0 mmol) de N-bromosuccinimida (CAS 128-08-5). Después de agitar durante 1 hora a esta misma temperatura, se añade agua y la mezcla se agita hasta que ha vuelto a la temperatura ambiente. La fase orgánica se separa y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida. El residuo sólido se tritura en agua, se aísla por filtración, se enjuaga con agua y se seca al aire. El sólido se purifica a continuación por cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 10 a 50% en diclorometano, para dar 11,8 g de 7-bromo-8-carbamoil-6-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de *terc.*-butilo en forma de un sólido blanco después de cristalización en una cantidad mínima de acetato de etilo, enjuagando con dietiléter y secando.

p. f.: 162.1°C

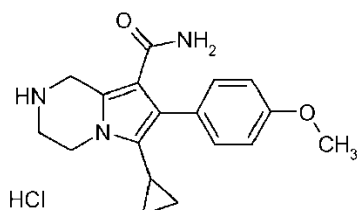
¹H RMN (CDCl₃) δ: 6,85 (s ancho, 1H); 5,40 (s ancho, 1H); 5,00 (s, 2H); 4,05 (m, 2H); 3,90 (m, 2H); 1,55 (m y s, 10H); 1,10 (m, 2H); 0,85 (m, 2H) ppm.

Etapa 12.6. 8-carbamoil-6-ciclopropil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de *terc.*-butilo

A una mezcla de 3,00 g (7,81 mmol) de 7-bromo-8-ciano-6-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de *terc.*-butilo, 1,54 g (10,2 mmol) de ácido 4-metoxifenilborónico (CAS 5720-07-0) y 7,63 g (23,4 mmol) de carbonato de cesio en una mezcla de 80 ml de tetrahidrofurano y 4 ml de agua bajo argón se añaden 0,64 g (0,78 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodiodoropaldio(II) (CAS 72287-26-4), y la mezcla se calienta a 100°C durante 20 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de Celite, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra, y la disolución se concentra a presión reducida. El residuo se cromatografía en una columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 20 a 50% en diclorometano, para dar 1,51 g de 8-ciano-6-ciclopropil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de *terc.*-butilo en forma de un sólido blanco después de la cristalización en una cantidad mínima de acetato de etilo, enjuagando con dietiléter y secando.

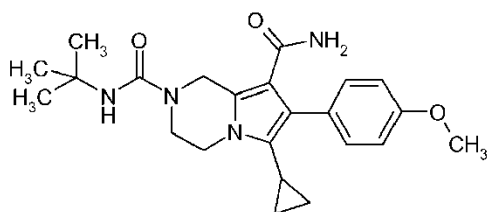
p. f.: 181-182°C

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,20 (d, 1H); 7,00 (d, 2H); 6,75 (s ancho, 1H); 5,25 (s ancho, 1H); 4,80 (s, 2H); 4,00 (m, 2H); 3,80 (m y s, 5H); 1,65 (m, 1H); 1,5 (s, 9H); 0,60 (m, 2H); 0,15 (m, 2H) ppm.

Etapa 12.7. Hidrocloruro de 8-carbamoil-6-ciclopropil-7-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina

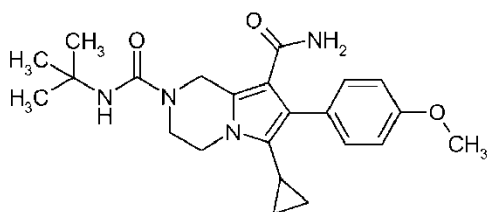
5 A una disolución de 1,47 g (3,57 mmol) de 8-ciano-6-ciclopropil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina-2- carboxilato de *terc.*-butilo en 60 ml de metanol se añaden 2,7 ml (21 mmol) de cloruro de trimetilsililo. Después de agitar durante 20 horas, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida y el residuo se co-
 10 evapora varias veces con acetato de etilo, para dar 1,1 g de hidrocloreto de 8-carbamoil-6-ciclo-propil-7-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina en forma de un sólido blanco después de cristalización en una cantidad mínima de acetato de etilo y secado. Se utiliza a continuación tal como se obtiene en el resto de la síntesis.
 p. f.: 267-271°C
¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,9 (s ancho, 2H); 7,10 (d, 1H); 6,90 (d, 2H); 6,80 (s ancho, 1H); 5,15 (s ancho, 1H); 4,35 (s, 2H); 4,10 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,50 (m, 2H); 1,55 (m, 1H); 0,55 (m, 2H); 0,00 (m, 2H) ppm.

10 Etapa 12.8. N²-*terc.*-butil-6-ciclopropil-7-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida



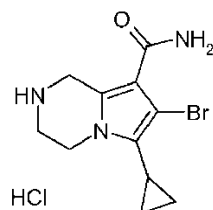
15 A una disolución de 0,25 g (0,72 mmol) de hidrocloreto de 8-carbamoil-6-ciclo-propil-7-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina en 30 ml de diclorometano se añade 0,25 ml (1,8 mmol) de trietilamina y, a continuación, a 0°C, 0,10 ml (0,86 mmol) de isocianato de *terc.*-butilo. Después de agitar durante 3 horas a 0°C, se añaden
 20 diclorometano y agua y la fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo se cromatografía en una columna de 12 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 20 a 50% en diclorometano, para dar 0,22 g de N²-*terc.*-butil-6-ciclopropil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo-[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida en forma de un sólido blanco después de cristalización en una cantidad mínima de acetato de etilo, enjuagando con dietiléter y secando.
 p. f.: 177-179°C
¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,10 (d, 2H); 6,90 (d, 2H); 6,60 (s ancho, 1H); 5,95 (s, 1H); 5,20 (s ancho, 1H); 4,60 (s, 2H); 3,85 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,65 (m, 2H); 1,55 (m, 1H); 1,20 (s, 9H); 0,55 (m, 2H); 0,05 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 13 (compuesto 36): N²-*terc.*-butil-6-ciclopropil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida



25 La síntesis de este compuesto ya se ha descrito en el Ejemplo 12 a través de un procedimiento alternativo.

Etapa 13.1. 7-bromo-6-ciclopropil-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina

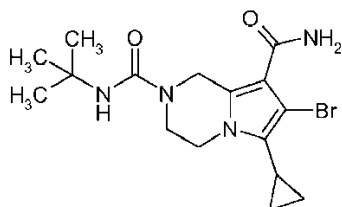


30 A una disolución bajo nitrógeno de 6,34 g (16,5 mmol) de 7-bromo-8-carbamoil-6-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de *terc.*-butilo en 120 ml de metanol se añaden 10,5 ml de cloruro de trimetilsililo. Después de la reacción durante 18 horas, el medio se concentra a presión reducida, el residuo se recoge en tolueno y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida. Se obtienen así 5,4 g de hidrocloreto de 7-bromo-6-ciclopropil-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina en forma de un polvo amarillo.

p. f.: 240-241°C

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 9,8 (s ancho, 2H); 7,35 (s ancho, 1H); 6,75 (s ancho, 1H); 4,45 (s, 2H); 4,20 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,00 (m, 2H); 0,70 (m, 2H) ppm.

Etapa 13.2. N^2 -*terc.*-butil-7-bromo-6-ciclopropil-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



5

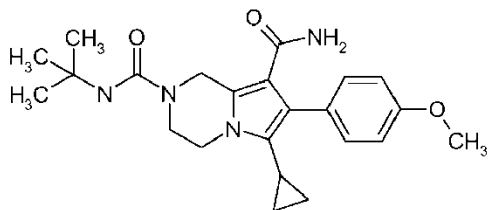
A una mezcla de 5,2 g (16,5 mmol) de hidroruro de 7-bromo-6-ciclopropil-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina y 6,90 ml (49,5 ml) de trietilamina en 200 ml de diclorometano a 0°C se añaden 2,1 ml (18 mmol) de isocianato de *terc.*-butilo. Después de agitar durante 2 horas, se añaden 50 ml de agua y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo se cromatografía en una columna de 70 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 5 a 50% en diclorometano, para dar 4,5 g de N^2 -*terc.*-butil-7-bromo-6-ciclopropil-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de un sólido blanco después de la cristalización en una cantidad mínima de acetato de etilo, enjuagando con dietiléter y secando.

p. f.: 204-208°C

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 6,95 (s ancho, 1H); 6,45 (s ancho, 1H); 5,85 (s, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,75 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 1,40 (m, 1H); 1,15 (s, 9H); 0,75 (m, 2H); 0,50 (m, 2H) ppm.

15

Etapa 13.3. N^2 -*terc.*-butil-6-ciclopropil-7-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida

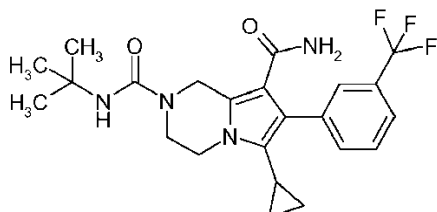


A una mezcla bajo nitrógeno de 0,750 g (1,96 mmol) de N^2 -*terc.*-butil-7-bromo-6-ciclopropil-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida, 0,446 g (2,94 mmol) de ácido 4-metoxifenilborónico (CAS 5720-07-0) y 5,8 ml (12 mmol) de disolución acuosa de carbonato de cesio 2M en una mezcla de 15 ml de tolueno y 15 ml de etanol bajo argón, se añaden 0,64 g (0,78 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (CAS 14221-01-3), y la mezcla se calienta a 100°C durante 17 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtra a través de Celite y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recoge después en diclorometano, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra, y la disolución se concentra a presión reducida. El residuo se cromatografía en una columna de 15 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 10 a 100% en diclorometano, para dar 0,19 g de N^2 -*terc.*-butil-6-ciclo-propil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de un sólido blanco después de la cristalización en una cantidad mínima de acetato de etilo, enjuagando con dietiléter y secando, y es idéntico al compuesto obtenido de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 12.

25

Ejemplo 14 (compuesto 16): N^2 -*terc.*-butil-6-ciclopropil-7-(3-trifluorometilfenil)-3,4-dihidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida

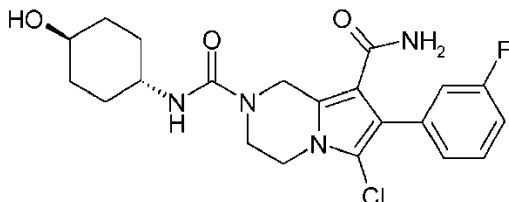
30



A una mezcla de 57,0 mg (0,300 mmol) de ácido (3-trifluorometilfenil)borónico y 76,7 mg (0,200 mmol) de *N*²-*tert*-butil-7-bromo-6-ciclopropil-3,4-dihidropirrol-3,4-dihidropirrol-2,8(1*H*)-pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en un tubo de reacción, se añaden 2 ml de tetrahidrofurano desgasificado previamente bajo argón durante 15 minutos y 63,6 mg (0,60 mmol) de carbonato de disodio disueltos en 1 ml de agua. El tubo se purga luego con argón y se añaden aproximadamente 16 mg (0,02 mmol) de un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio(II) y diclorometano (PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ - CAS 95464-05-4) suspendido en 2 ml de tetrahidrofurano desgasificado bajo argón de antemano. A continuación, el tubo se agita a 70°C durante 20 horas, la mezcla se enfría y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida. El residuo se recoge en 5 ml de tetrahidrofurano y se añaden 100 mg de sílice injertada con propanotiol (Si-Thiol, Biotage). La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y la sílice injertada se separa por filtración en un cartucho de Celite, el Celite se lava dos veces con 1 ml de tetrahidrofurano y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica a continuación por purificación SFC, para dar 0,017 g de *N*²-*tert*-butil-6-ciclopropil-7-(3-trifluorometilfenil)-3,4-dihidropirrol-3,4-dihidropirrol-2,8(1*H*)-pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,60 (d, 3H); 6,90 (s ancho, 1H); 6,20 (s ancho, 1H); 6,10 (s, 1H); 4,65 (s, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 1,80 (m, 1H); 1,30 (s, 9H); 0,7 (m, 2H); 0,00 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 15 (compuesto 82): *trans*-6-cloro(3-fluorofenil)-*N*²-(-(4-hidroxiclohexil)-3,4-dihidropirrol-3,4-dihidropirrol-2,8(1*H*)-pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida

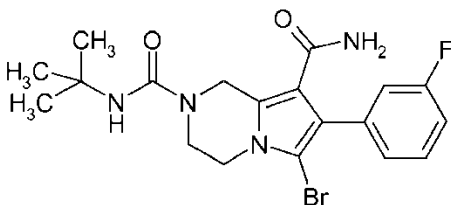


A una disolución de 0,480 g (4,17 mmol) de *trans*-4-amino-ciclohexanol (CAS27489-62-9) en 10 ml de diclorometano se añaden 0,84 g (4,17 mmol) de dorofomato de 4-nitrofenilo (CAS 7693-46-1), seguido de la adición de 1,36 g (2,52 mmol) de diisopropiletilamina. Después de 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se separa por arrastre por evaporación a presión reducida y el residuo se suspende en 21 ml de acetato de etilo. Se añaden a continuación 1,00 g (3,42 mmol) de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol-3,4-dihidropirrol-2,8(1*H*)-pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida y 0,90 g (0,70 mmol) de diisopropiletilamina y la mezcla se agita durante 30 minutos a reflujo, para dar una disolución homogénea. Después de enfriar, el disolvente se separa por arrastre por evaporación a presión reducida, el residuo se recoge en acetato de etilo y la disolución se lava con disolución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por dos cromatografías sucesivas en una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol al 2 a 10% en diclorometano, para dar 0,37 g de *trans*-6-cloro-(3-fluorofenil)-*N*²-(-(4-hidroxiclohexil)-3,4-dihidropirrol-3,4-dihidropirrol-2,8(1*H*)-pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de un sólido después de recristalización en una mezcla de metanol y diisopropiléter y secado.

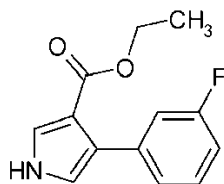
p. f.: 251-253°C

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,45 (m, 1H); 7,15 (m, 3H); 7,05 (s ancho, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,2 (s ancho, 1H); 4,80 (s, 2H); 4,45 (d, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 3,5 (m, 2H); 1,8 (m, 4H); 1,2 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 16 (compuesto 96): 6-bromo-*N*²-*tert*-butil-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol-3,4-dihidropirrol-2,8(1*H*)-pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



Etapa 16.1. 4-(3-fluorofenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

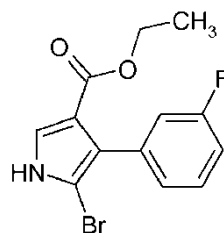


5 A una suspensión de 38,3 g (341 mmol) de *tert*-butóxido de potasio al 60% en aceite en 500 ml de tetrahidrofurano anhidro se añade gota a gota una mezcla de 55,2 g (284 mmol) de (E)-3-(3-fluorofenil)acrilato de etilo (CAS 166250-00-6) y 55,5 g (284 mmol) de isocianuro de tosilmetilo (CAS 36635-61-7) disueltos en 500 ml de tetrahidrofurano, mientras se mantiene la temperatura del medio de reacción a aproximadamente 25°C. La mezcla se agita a continuación durante 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se vierte en la disolución acuosa saturada y el producto de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un sólido pardo, que se cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano, para dar 40,7 g de 4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, en forma de un polvo blanco después de triturar en diisopropiléter, filtrar y secar.

10 p. f.: 120-122°C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,55 (s ancho, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,3 (m, 3H); 7,00 (m, 1H); 6,80 (d, 1H); 4,25 (q, 2H); 1,30 (t, 3H) ppm.

Etapa 16.2. 5-bromo-4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

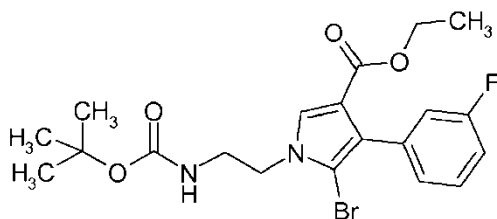


15 A una disolución de 38,3 g (164 mmol) de 4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en 380 ml de tetrahidrofurano se añaden, durante 30 minutos, 32,1 g (181 mmol) de *N*-bromosuccinimida (CAS 128-08-5), y la mezcla se agita a continuación durante 3 horas a reflujo. Después de enfriar, se añaden 200 ml de disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 5% y el producto de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar 17,1 g de 5-bromo-4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en forma de un polvo blanco después de recristalización en diisopropiléter, filtración y secado.

20 p. f.: 114-117°C

25 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,55 (s ancho, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 4,20 (q, 2H); 1,20 (t, 3H) ppm.

Etapa 16.3. 1-(2-*tert*-butoxicarbonilaminoetil)-5-bromo-4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



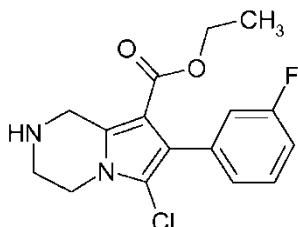
30 A una disolución de 39,6 g (127 mmol) de 5-bromo-4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en 275 ml de acetonitrilo se añaden 10,1 g (253 mmol) de hidróxido de sodio en polvo y 1,7 g (5,1 mmol) de hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio, y la mezcla se agita vigorosamente durante unos pocos minutos, seguido de la adición de 34,1 g (152 mmol) de carbamato de (2-bromoetil)carbamato de *tert*-butilo (CAS 39684-80-5), y la mezcla se agita a continuación durante 17 horas a reflujo. Después de enfriar, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida y el residuo se recoge en acetato de etilo. La disolución se lava con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, para dar un aceite pardo, que se cristaliza en diisopropiléter para dar 43 g de 1-(2-*tert*-

butoxicarbonilaminoetil)-5-bromo-4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color beige después de filtración y secado.

p. f.: 108-110°C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,50 (s, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,10 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 4,70 (s ancho, 2H); 4,15 (m, 4H); 3,50 (m, 2H); 1,50 (s, 9H); 1,2 (t, 3H) ppm.

Etapa 16.4. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de etilo

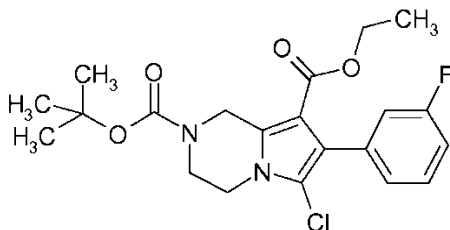


A una disolución de 38,4 g (84,3 mmol) de 1-(2-*terc.*-butoxicarbonilaminoetil)-5-bromo-4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en 80 ml de etanol se añaden lentamente 271 ml (949 mmol) de disolución acuosa de ácido clorhídrico 3,5 N. Se observa rápidamente la formación de un precipitado de color blanco y luego, después de 45 minutos, el medio se vuelve transparente, mientras que la mezcla se calienta a 70°C, y se añaden 3,00 g (31,2 mmol) de paraformaldehído. Se continúa el calentamiento a 70°C durante 1 hora. Después de enfriar, el medio de reacción se vierte en una mezcla de hielo y disolución acuosa de hidróxido de sodio 4N. El producto se extrae con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se separa por evaporación el disolvente a presión reducida, para dar un aceite pardo, que se cromatografía en columna de gel de sílice de 330 g, eluyendo con una mezcla de metanol al 3% en diclorometano, para dar 14,3 g de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de etilo después de la cristalización en 50 ml de diisopropiléter.

p. f.: 96-98°C

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,40 (m, 1H); 7,1 (m, 3H); 4,10 (s, 2H); 4,05 (q, 2H); 3,80 (t, 2H); 3,15 (t, 2H); 2,8 (s ancho, 1H); 1,1 (t, 3H) ppm.

Etapa 16.5. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*terc.*-butilo 8-etilo

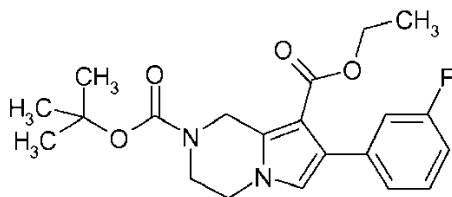


A una disolución de 12,7 g (34,7 mmol) de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de etilo en 150 ml de diclorometano se añaden lentamente 7,95 g (36,4 mmol) de dicarbonato de di-*terc.*-butilo (CAS 24424-99-5) disuelto en diclorometano. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, para dar un aceite de color naranja, que se purifica por cromatografía en una columna de 220 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 15% en ciclohexano para dar 17,0 g de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*terc.*-butilo 8-etilo en forma de un aceite amarillo pálido, que se cristaliza en 60 ml de hexano, para dar 14,2 g de un polvo de color beige.

p. f.: 84-86°C

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,45 (m, 1H); 7,15 (m, 3H); 4,80 (s, 2H); 4,05 (q, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 1,50 (s, 9H); 1,10 (t, 3H) ppm.

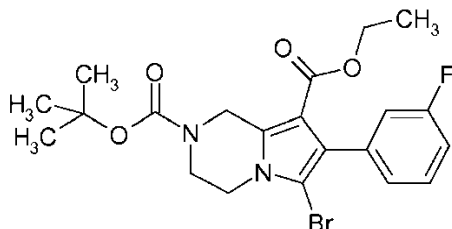
Etapa 16.6. 7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*terc.*-butilo 8-etilo



Una mezcla de 6,00 g (14,2 mmol) de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo 8 -etilo, 13,4 g (212 mmol) de formiato de amonio (CAS 540-69-2) y 0,6 g de paladio al 10% sobre carbón vegetal que contiene 50% de agua en 50 ml de metanol se agita a reflujo durante 45 minutos. Después de enfriar, la mezcla se filtra a través de un embudo Büchner y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en acetato de etilo, la disolución se lava con disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y después se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, para dar 5,5 g de 7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo 8-etilo en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,35 (m, 1H); 7,20 (m, 2H); 7,05 (m, 1H); 7,00 (s, 1H); 4,80 (s, 2H); 4,05 (q, 2H); 4,00 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,20 (t, 3H) ppm.

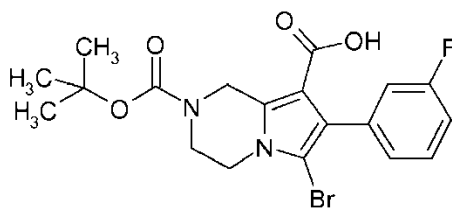
Etapa 16.7. 6-bromo-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo 8 etilo



A una disolución de 2,00 g (5,15 mmol) de 7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de etilo en 12 ml de tetrahidrofurano se añaden en porciones 1,01 g (5,66 mmol) de *N*-bromosuccinimida (CAS 128-08-5) durante 30 minutos. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en agua y el producto se extrae con acetato de etilo. La disolución se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, para dar 2,4 g de 6-bromo-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo 8 etilo en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,50 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,05 (m, 2H); 4,80 (s, 2H); 4,05 (m, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,05 (t, 3H) ppm.

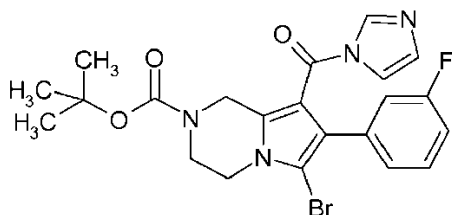
Etapa 16.9. Ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil) -6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-8-carboxílico



A una suspensión de 2,41 g (5,16 mmol) de 6-bromo-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo 8-etilo en 18 ml de etanol se añaden 10,3 ml (10,3 mmol) de disolución de hidróxido de sodio 1 N y la mezcla se calienta a 70°C durante 2 días. La mezcla se recoge a continuación en diclorometano y se acidifica mediante la adición de 25 ml de ácido sulfúrico acuoso 1N. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, para dar un sólido amarillo, que se purifica por cromatografía en una columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol al 4% en diclorometano, para dar 1,65 g de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-8-carboxílico en forma de un polvo de color amarillo pálido.

p. f.: 199-201°C

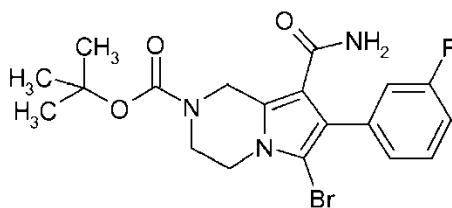
¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 12,0 (s ancho, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,1 (m, 3H); 4,80 (s, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 1,45 (s, 9H) ppm.

Etapa 16.10. 6-bromo-7-(3-fluorofenil)-8-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo

5 A una disolución de 1,87 g (4,27 mmol) de ácido 2-(ter-butiloxicarbonil)-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxílico en 10 ml de tetrahidrofurano se añaden 0,831 g (5,12 mmol) de carbonildiimidazol (CAS 530-62-1). Después de la reacción durante 1 hora a 50°C, la mezcla se enfría y se recogió en agua, y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, para dar un aceite amarillo, que cristaliza en 25 ml de diisopropiléter, para dar 1,82 g de 6-bromo-7-(3-fluorofenil)-8-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo en forma de un polvo de color beige.

10 p. f.: 168-169°C

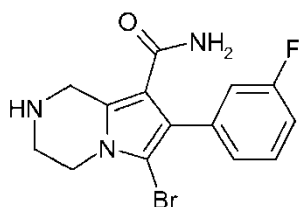
¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,75 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,0 (m, 3H); 6,75 (s, 1H); 4,70 (s, 2H); 4,05 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 1,45 (s, 9H) ppm.

Etapa 16.11. 8-carbamoil-6-bromo-7-(3-fluoro-fenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo

15 A 1,79 g (3,66 mmol) de 6-bromo-7-(3-fluorofenil)-8-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo en un autoclave se añaden 30 ml de amoníaco acuoso al 33%. La mezcla se agita durante 5 horas 30 minutos a 90°C y, después de enfriar, se vierte a continuación en agua, para dar 1,26 g de 8-carbamoil-6-bromo-7-(3-fluoro-fenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo después de secado sobre hidróxido de potasio.

20 p. f.: 168-174°C

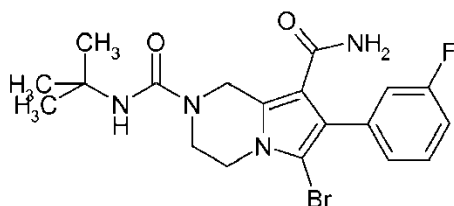
¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,50 (m, 1H); 7,20 (m, 3H); 7,05 (s ancho, 1H); 6,00 (s ancho, 1H); 4,75 (s, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 1,45 (s, 9H) ppm.

Etapa 16.12. 6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxamida

25 A una disolución de 1,24 g (2,83 mmol) de 8-carbamoil-6-bromo-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de *terc.*-butilo en 10 ml de diclorometano se añaden lentamente 2,8 ml (28 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, el residuo se recoge en agua y la fase acuosa se basicifica mediante la adición de amoníaco acuoso. El sólido formado se separa por filtración y se lava con agua, para dar 0,92 g de 6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxamida en forma de un polvo de color beige después de secar a presión reducida en presencia de hidróxido de potasio.

30 p. f.: 216-218°C

35 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,35 (m, 1H); 7,05 (m, 3H); 6,80 (s ancho, 1H); 6,00 (s ancho, 1H); 3,95 (s, 2H); 3,65 (t, 2H); 3,00 (t, 2H) ppm.

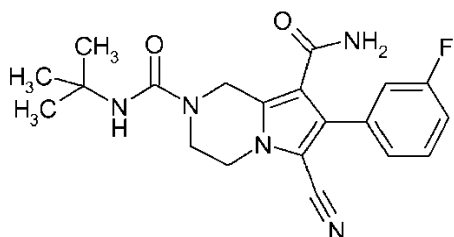
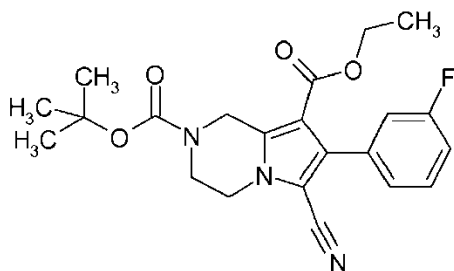
Etapa 16.13. 6-bromo-*N*²-(*tert*-butil)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida

5 A una suspensión de 0,24 g (0,71 mmol) de 6-bromo-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida se añaden 0,30 ml (2,13 mmol) de trietilamina y, a continuación, a 0°C, 0,10 ml (0,85 mmol) de isocianato de *tert*-butilo. Después de la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se trata con disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se filtra, y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en una columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol al 4% en diclorometano, para dar 0,16 g de 6-bromo-*N*²-(*tert*-butil)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de un polvo después de recristalización en 10 ml de acetonitrilo, filtrado y secado a presión reducida.

p. f.: 184-189°C

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 7,45 (m, 1H); 7,15 (m, 3H); 7,00 (s ancho, 1H); 6,15 (s ancho y s, 2H); 4,80 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 1,30 (m, 9H) ppm.

15 **Ejemplo 17 (compuesto 97):** *N*²-(*tert*-butil)-6-ciano-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida

Etapa 17.1. 6-ciano-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo 8-etilo

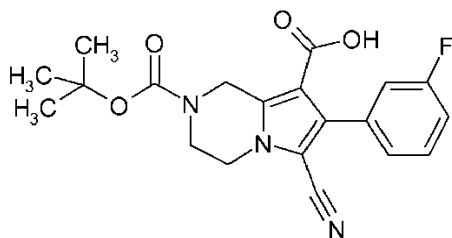
20 A una disolución, bajo argón y enfriada a 10°C, de 2,52 g (6,49 mmol) de 7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo 8 metilo en 20 ml de diclorometano, se añaden gota a gota 0,62 ml (7,14 mmol) de isocianato de dorosulfonilo (CAS 1189-71-5) y la mezcla se deja en agitación a 0°C durante 1 hora. A continuación, se añaden gota a gota a la mezcla 3,3 ml (65 mmol) de dimetilformamida, enfriada a -10°C. Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en 60 ml de disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y el producto se extrae con diclorometano. La disolución se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, para dar un aceite amarillo, que se cromatografía en una columna de 80 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 20% en ciclohexano, para dar 1,24 g de 6-ciano-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo 8-etilo en forma de un polvo blanco después de cristalización en diisopropiléter, filtración y secado.

25

30 p. f.: 129-131°C

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 7,6-7,2 (m, 4H); 4,84 (s, 2H); 4,2 (m, 2H); 4,10 (q, 2H); 3,83 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,10 (t, 3H) ppm.

Etapa 17.2. Ácido 2-(*terc.*-butoxicarbonil)-6-ciano-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-8-carboxílico



5

A una suspensión de 1,24 g (3,00 mmol) de 6-ciano-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxilato de 2-*terc.*-butilo 8-metilo en 15 ml de una mezcla de etanol, agua y tetrahidrofurano (1: 1: 1) se añaden 0,086 g (3,6 mmol) de hidróxido de litio, y la mezcla se calienta a 60°C durante 1 día. La mezcla se recoge a continuación en 60 ml de diclorometano y se acidifica por adición de ácido sulfúrico acuoso 1N. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida para dar un sólido, que se tritura en acetonitrilo para dar 1,07 g de ácido 2-(*terc.*-butoxicarbonil)-6-ciano-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-8-carboxílico en forma de un polvo blanco.

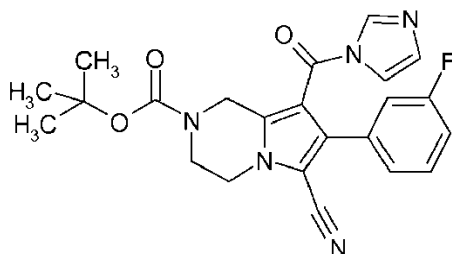
10

p. f.: > 210°C

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 12,5 (s ancho, 1H); 7,45 (m, 1H) 7,25 (m, 3H); 4,83 (s, 2H); 4,12 (m, 2H); 3,82 (m, 2H); 1,45 (s, 9H) ppm.

15

Etapa 17.3. 6-ciano-7-(3-fluorofenil)-8-(1*H*-imidazol-1-ilcarbonil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo



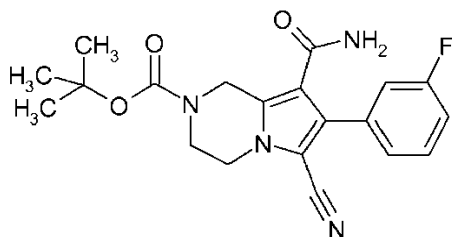
A una disolución de 1,21 g (3,14 mmol) de ácido 2-(*terc.*-butiloxicarbonil)-6-ciano-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-8-carboxílico en 10 ml de tetrahidrofurano se añade 0,560 g (3,45 mmol) de carbonildiimidazol (CAS 530-62-1). Después de reaccionar durante 1 hora y 30 minutos a 60°C, la mezcla se enfría y se recoge en agua, y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, para dar un aceite amarillo, que se cromatografía en una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo con una mezcla de metanol al 3% en diclorometano, para dar 1,35 g de 6-ciano-7-(3-fluorofenil)-8-(1*H*-imidazol-1-ilcarbonil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo en forma de una espuma blanca.

20

25

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 7,64 (s, 1H); 7,3-6,9 (m, 5H); 6,84 (m, 1H); 4,90 (s, 2H); 4,23 (m, 2H); 4,00 (m, 2H); 1,51 (s, 9H) ppm.

Etapa 17.4. 8-carbamoil-6-ciano-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo



30

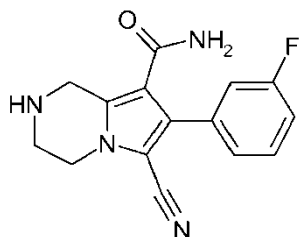
A 1,35 g (3,10 mmol) de 6-ciano-7-(3-fluorofenil)-8-(1*H*-imidazol-1-ilcarbonil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *tert*.-butilo en un autoclave, se añaden 10 ml de amoníaco acuoso al 30%. La mezcla se agita durante 1 hora a 50°C y, después de enfriar, se vierte en 60 ml de agua, para dar 1,05 g de 8-carbamoil-6-ciano-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *tert*.-butilo después de secado sobre hidróxido de potasio.

5

p. f.: 208-210°C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,6-7,1 (m, 4H); 5,20 (s ancho, 2H); 5,00 (s, 2H); 4,14 (m, 2H); 3,93 (m, 2H); 1,52 (s, 9H) ppm.

Etapa 17.5. 6-ciano-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida



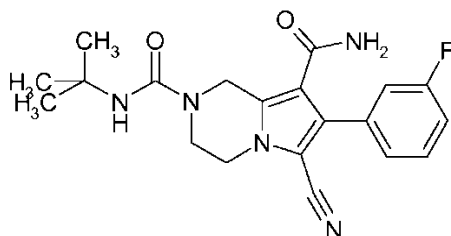
A una disolución de 1,05 g (2,73 mmol) de 8-carbamoil-6-ciano-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *tert*.-butilo en 10 ml de diclorometano se añaden lentamente 2,7 ml (27 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, el residuo se recoge en agua y la fase acuosa se basicifica mediante la adición de amoníaco acuoso. El sólido formado se separa por filtración y se lava con agua, para dar 0,71 g de 6-ciano-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida en forma de un polvo blanco después de secado a presión reducida.

15

p. f.: 195°C (descomposición)

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 7,5 (m, 1H); 7,25 (m, 3H); 6,80 (s ancho, 1H); 4,02 (s, 2H); 3,96 (t, 2H); 3,10 (t, 2H) ppm.

Etapa 17.6. *N*²-(*tert*.-butil)-6-ciano-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida



20

A una suspensión de 0,50 g (0,53 mmol) de 6-ciano-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida se añaden 0,07 ml (0,6 mmol) de isocianato de *tert*.-butilo. Después de la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida y el residuo sólido se recrystaliza en acetonitrilo, para dar 0,16 g de *N*²-(*tert*.-butil)-6-ciano-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida en forma de un polvo blanco después de filtración y secado a presión reducida.

25

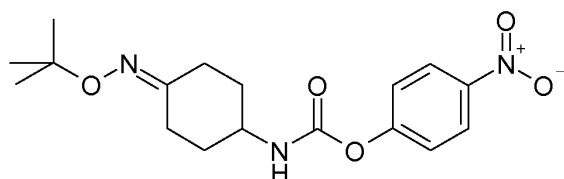
p. f.: > 217°C

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 7,6 y 7,3 (m y m, 4H); 6,95 (s ancho, 1H); 6,25 (s, 1H); 4,75 (s, 2H); 4,10 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 1,33 (m, 9H) ppm.

Ejemplo 18 (compuesto 86): 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-*N*²-[4-[(1,1-dimetil-etoxi)imino]ciclohexil]-3,4-dihidropirrol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida

30

Etapa 18.1. [4-[(1,1-dimetiletoxi)imino]ciclohexil] carbamato de 4-nitrofenilo

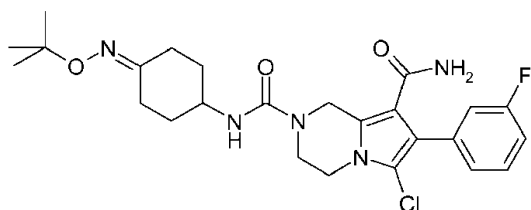


A una suspensión de 1,15 g (5,16 mmol) de hidrocioruro de [4-[(1,1-dimetiletoxi)imino]ciclohexil]amina (CAS 701249-71-0) en 30 ml de diclorometano enfriada a aproximadamente 0°C se añaden 1,15 g (5,68 mmol) de cloroforniato de 4-nitrofenilo (CAS 7693-46-1). A continuación, se añaden en porciones 1,58 ml (11,4 mmol) de diisopropiletilamina. Se continúa agitando a 0°C durante 2 horas y luego se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y se agita durante otras 2 horas. A continuación, el disolvente se separa por evaporación parcialmente a presión reducida a un volumen de aproximadamente 8 ml. Esta disolución se somete a cromatografía sobre una columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de didorometano/acetato de etilo (100/0 a 50/50), para dar 1,19 g de [4-[(1,1-dimetiletoxi)imino]ciclohexil]carbamato de 4-nitrofenilo en forma de un sólido blanco.

p. f.: 132,4°C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,20 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 4,95 (s ancho, 1H); 3,75 (s ancho, 1H); 3,15 (m, 1H); 2,45 (m, 1H); 2,25-1,90 (m, 4H); 1,55-1,30 (m, 4H); 1,20 (s, 9H) ppm.

Etapa 18.2. 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-N²-[4-[(1,1-dimetiletoxi)imino]ciclohexil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida



Una suspensión de 0,27 g (0,82 mmol) de hidrocioruro de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazina-8-carboxamida, 0,37 g (1,06 mmol) de [4-[(1,1-dimetiletoxi)imino]ciclohexil]-carbamato de 4-nitrofenilo y 0,33 g (2,45 mmol) de carbonato de sodio en 30 ml de acetonitrilo se calienta a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua y el producto se extrae con didorometano. Después de secar sobre sulfato de sodio y filtración, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en una columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de didorometano/acetato de etilo (60/40 a 20/80), para dar 0,18 g de 6-cloro-7-(3-fluorofenil)-N²-[4-[(1,1-dimetiletoxi)imino]ciclohexil]-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida en forma de un polvo amarillento, después de evaporar las fracciones a un pequeño volumen de disolvente, separar por filtración el producto cristalizado, se lava con acetato de etilo y se seca a presión reducida.

p. f.: 195-198°C

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,45 (m, 1H); 7,2 (m, 3H); 7,05 (s ancho, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,20 (s ancho, 1H); 4,70 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,75 (m, 2H+1H); 3,00 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,15 (m, 1H); 2,00-1,80 (m, 3H); 1,50-1,25 (m, 2H); 1,20 (s, 9H) ppm.

La Tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de un cierto número de compuestos de acuerdo con la invención.

En esta tabla:

- la columna "p.f. °C" da los puntos de fusión de los productos en grados Celsius. "N.D" significa que no se determina el punto de fusión,

- la columna "m/z" da el ion molecular (M+H⁺) o (M-H⁻) observado en el análisis de los productos por LC-MS.

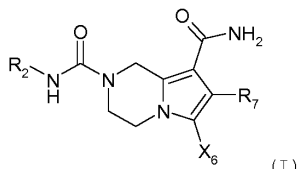


TABLA 1

| Nº | R2 | X ₆ | R ₇ | RT min | PM | m/z | p. f., °C |
|----|-----------------------|-----------------------|--|-------------|---------|----------------------------|-----------|
| 1 | <i>terc.</i> -butilo | hidrógeno | fenilo | | 340,425 | 339 (M+H ⁺) | 156-158 |
| 2 | <i>terc.</i> -butilo | hidrógeno | 4-metoxi-fenilo | | 370,45 | 371 (M+H ⁺) | 197-198 |
| 3 | <i>terc.</i> -butilo | metilo | Fenilo | | 354,451 | 355 (M+H ⁺) | 187-189 |
| 4 | <i>terc.</i> -butilo | metilo | 4-metoxi-fenilo | | 384,477 | 385 (M+H ⁺) | 164-166 |
| 5 | <i>terc.</i> -butilo | metilo | 4-fenoxi-fenilo | | 446,548 | 447 (M+H ⁺) | 207-210 |
| 6 | <i>ciclo</i> -propilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-metoxi-fenilo | | 394,472 | 395 (M+H ⁺) | 231-234 |
| 7 | <i>iso</i> -propilo | <i>ciclo</i> -propilo | Fenilo | 2,99 (C) | 366,462 | 367 (M+H ⁺) | |
| 8 | <i>iso</i> -propilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-metoxi-fenilo | | 396,488 | 397 (M+H ⁺) | 212-215 |
| 9 | <i>iso</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | Fenilo | | 380,489 | 381 (M+H ⁺) | 173-175 |
| 10 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | Fenilo | | 380,489 | 381 (M+H ⁺) | 223-225 |
| 11 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 3-metil-fenilo | 1,15 (A) | 394,516 | 395 (M+H ⁺) | |
| 12 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-metil-fenilo | 1,22 (A) | 394,516 | 395 (M+H ⁺) | |
| 13 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-isopropil-fenilo | 1,12 (A) | 422,57 | 423 (M+H ⁺) | |
| 14 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4- <i>ciclo</i> -hexil-fenilo | 1,29 (A) | 462,634 | 463 (M+H ⁺) | |
| 15 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | bifenilo-4-ilo | 1,09 (A) | 456,587 | 457 (M+H ⁺) | |
| 16 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 3-trifluorometil-fenilo | 1,23 (A) | 448,486 | 449 (M+H ⁺) | |
| 17 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 3-dimetilcarbamoil-fenilo | 1,24 (A) | 451,568 | 452 (M+H ⁺) | |
| 18 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4- <i>ciclo</i> -propilcarbamoil-fenilo | 1,14 (A) | 463,579 | 464 (M+H ⁺) | |
| 19 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilo | 1,25 (A) | 477,606 | 478 (M+H ⁺) | |
| 20 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-(metoxi-metil-carbamoil)-fenilo | 1,20 (A) | 467,567 | 468 (M+H ⁺) | |
| 21 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 3-ciano-fenilo | 1,25 (A) | 405,499 | 406 (M+H ⁺) | |
| 22 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-ciano-fenilo | 1,28 (A) | 405,499 | 406 (M+H ⁺) | |
| 23 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-(5-metil-[1.3.4]oxadiazol-2-il)-fenilo | 0,95 (A) | 462,551 | 463 (M+H ⁺) | |
| 24 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-trifluorometil-fenilo | 1,77 (B) | 448,486 | 449 (M+H ⁺) | |
| 25 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | naftalen-2-ilo | 1,24 (A) | 430,549 | 431 (M+H ⁺) | |
| 26 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 3-[(dimetil-sulfamoil)-amino]fenilo | 1,27 (A) | 502,637 | 503 (M+H ⁺) | |
| 27 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 3-pirazol-1-il-fenilo | 1,23 (A) | 446,552 | 447 (M+H ⁺) | |
| 28 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-dimetil-amino-fenilo | 1,10 (A) | 423,558 | 424 (M+H ⁺) | |
| 29 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-metanosulfonil- | 1,16 | 473,595 | 474 | |

ES 2 603 420 T3

| | | | | | | | |
|----|---|-----------------------|--|-------------|---------|----------------------------|---------|
| | | | aminofenilo | (A) | | (M+H ⁺) | |
| 30 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-morfolin-4-il-fenilo | 1,12 (A) | 465,594 | 466 (M+H ⁺) | |
| 31 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-pirazol-1-il-fenilo | 1,18 (A) | 446,552 | 447 (M+H ⁺) | |
| 32 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 3-metoksi-fenilo | 1,97 (B) | 410,515 | 411 (M+H ⁺) | |
| 33 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 3- <i>ciclo</i> -propilometoksi-fenilo | 1,15 (A) | 450,58 | 451 (M+H ⁺) | |
| 34 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 3-benciloksi-fenilo | | 486,613 | 487 (M+H ⁺) | 156-158 |
| 35 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 3-trifluoro-metoksi-fenilo | 1,17 (A) | 464,485 | 465 (M+H ⁺) | |
| 36 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-metoksi-fenilo | 1,19 (A) | 410,515 | 411 (M+H ⁺) | 177-179 |
| 37 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4- <i>ciclo</i> -propilmetoksi-fenilo | 1,17 (A) | 450,58 | 451 (M+H ⁺) | |
| 38 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-butoxi-fenilo | 1,14 (A) | 452,595 | 453 (M+H ⁺) | |
| 39 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-fenoksi-fenilo | 1,11 (A) | 472,586 | 473 (M+H ⁺) | 157-159 |
| 40 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-benciloksi-fenilo | | 486,613 | 487 (M+H ⁺) | 203-206 |
| 41 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-(4-fluoro-benciloksi)-fenilo | 1,49 (B) | 504,603 | 505 (M+H ⁺) | |
| 42 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 3-cloro-4-(4-fluoro-benciloksi)-fenilo | 1,69 (B) | 539,048 | 539 (M+H ⁺) | |
| 43 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-cianometoksi-fenilo | 1,23 (A) | 435,525 | 436 (M+H ⁺) | |
| 44 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-trifluorometoksi-fenilo | 1,10 (A) | 464,485 | 465 (M+H ⁺) | |
| 45 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 2-fluorofenilo | 1,21 (A) | 398,479 | 399 (M+H ⁺) | |
| 46 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 3-fluorofenilo | 1,22 (A) | 398,479 | 399 (M+H ⁺) | |
| 47 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-fluorofenilo | | 398,479 | 399 (M+H ⁺) | 220-223 |
| 48 | <i>terc.</i> -butilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-metilsulfanil-fenilo | 1,17 (A) | 426,582 | 427 (M+H ⁺) | |
| 49 | <i>ciclo</i> -hexilo | <i>ciclo</i> -propilo | Fenilo | 3,34 (C) | 406,527 | 407 (M+H ⁺) | |
| 50 | <i>ciclo</i> -hexilmetilo | <i>ciclo</i> -propilo | Fenilo | 3,54 (C) | 420,554 | 421 (M+H ⁺) | |
| 51 | 1,1'-bi(<i>ciclo</i> -propil)-1-ilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-metoksi-fenilo | | 434,537 | 435 (M+H ⁺) | 175-177 |
| 52 | 2,4,4-trimetilo-pentan-2-ilo | <i>ciclo</i> -propilo | Fenilo | 3,74 (C) | 436,596 | 437 (M+H ⁺) | |
| 53 | hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-ilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-metoksi-fenilo | | 474,602 | 475 (M+H ⁺) | 216-219 |
| 54 | adamantan-1-ilo | <i>ciclo</i> -propilo | Fenilo | 2,53 (D) | 458,603 | 459 (M+H ⁺) | |
| 55 | adamantan-1-ilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-metoksi-fenilo | | 488,628 | 489 (M+H ⁺) | 224-226 |
| 56 | tetrahidro-2H-piran-4-ilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-metoksi-fenilo | | 438,525 | 439 (M+H ⁺) | 176-177 |
| 57 | 1-metoksi-2-metilopropan-2-ilo | <i>ciclo</i> -propilo | 4-metoksi-fenilo | | 440,541 | 441 (M+H ⁺) | 168-170 |
| 58 | <i>terc.</i> -butilo | fluoro | Fenilo | | 358,415 | 359 (M+H ⁺) | 213-215 |
| 59 | <i>iso</i> -butilo | cloro | Fenilo | | 374,87 | 373 (M-H) | 211-213 |

ES 2 603 420 T3

| | | | | | | | |
|----|--|-------|---------------------------|--|---------|----------------------------|-----------------------|
| 60 | <i>terc.</i> -butilo | cloro | Fenilo | | 374,87 | 375 (M+H ⁺) | 197-199* 192-195** |
| 61 | <i>terc.</i> -butilo | cloro | 3-metil-fenilo | | 388,896 | 389 (M+H ⁺) | 196-197 |
| 62 | <i>terc.</i> -butilo | cloro | 3-metoxi-fenilo | | 404,896 | 405 (M+H ⁺) | 206-209 |
| 63 | <i>terc.</i> -butilo | cloro | 3-trifluoro-metoxi-fenilo | | 458,866 | 457 (M-H ⁻) | 186-188 |
| 64 | <i>terc.</i> -butilo | cloro | 4-metoxi-fenilo | | 404,896 | 405 (M+H ⁺) | 168-170 |
| 65 | <i>terc.</i> -butilo | cloro | 3-ciano-fenilo | | 399,88 | 400 (M+H ⁺) | 192-195 |
| 66 | <i>terc.</i> -butilo | cloro | 3-trifluorometil-fenilo | | 442,867 | 441 (M-H ⁻) | 196-198 |
| 67 | <i>terc.</i> -butilo | cloro | 3-fluorofenilo | | 392,86 | 393 (M+H ⁺) | 196-198 |
| 68 | ciclo-propil-metilo | cloro | Fenilo | | 372,854 | 371 (M-H ⁻) | 205-207 |
| 69 | 3-metil-butilo | cloro | Fenilo | | 388,896 | 389 (M+H ⁺) | 154-155 |
| 70 | 2,2-dimetil-propilo | cloro | Fenilo | | 388,896 | 387 (M-H ⁻) | 224-226 |
| 71 | 2-etil-butilo | cloro | Fenilo | | 402,923 | 401 (M-H ⁻) | 171-173 |
| 72 | 3,3-dimetil-butilo | cloro | Fenilo | | 402,923 | 401 (M-H ⁻) | 182-184 |
| 73 | 3-idroxi-2,2-dimetil-propilo | cloro | 3-fluorofenilo | | 422,886 | 423 (M+H ⁺) | 205-207 |
| 74 | 3-idroxi-2,2-dimetil-propilo | cloro | 3-trifluorometil-fenilo | | 472,893 | 473 | 185-187 |
| 75 | [1-(hidroximetil)-ciclo-propil]-metilo | cloro | 3-fluorofenilo | | 420,87 | 421 (M+H ⁺) | 204-206 |
| 76 | 2,2,2-trifluoroetilo | cloro | Fenilo | | 400,786 | 401 (M+H ⁺) | 210-213 |
| 77 | 2,2,2-trifluoroetilo | cloro | 3-fluorofenilo | | 418,776 | 419 (M+H ⁺) | 208-213 |
| 78 | (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo | cloro | 3-fluorofenilo | | 432,803 | 433 (M+H ⁺) | 190-193 |
| 79 | 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo | cloro | 3-fluorofenilo | | 446,83 | 447 (M+H ⁺) | 183-187 |
| 80 | 3,3,3-trifluoropropilo | cloro | 3-fluorofenilo | | 432,803 | 433 (M+H ⁺) | 119-124 |
| 81 | 4,4,4-trifluorobutilo | cloro | 3-fluorofenilo | | 446,83 | 447 (M+H ⁺) | 100-117 |
| 82 | <i>ciclo</i> -hexilo | cloro | Fenilo | | 400,908 | 401 (M+H ⁺) | 208-209 |
| 83 | 4-idroxi- <i>ciclo</i> -hexilo | cloro | 3-fluorofenilo | | 434,897 | 435 (M+H ⁺) | 251-253 |
| 84 | <i>trans</i> -4-idroxi-4-metil- <i>ciclo</i> -hexilo | cloro | 3-fluorofenilo | | 448,923 | 449 (M+H ⁺) | 228-232 |
| 85 | <i>trans</i> -4-idroxi-4-trifluorometil- <i>ciclo</i> hexilo | cloro | 3-fluorofenilo | | 502,894 | 503 (M+H ⁺) | 153-168 |
| 86 | (4-metil-oxiimino- <i>ciclo</i> hexilo) | cloro | 3-fluorofenilo | | 461,922 | 462 (M+H ⁺) | 180-182 |
| 87 | (4- <i>terc.</i> -butil-oxiimino- <i>ciclo</i> hexilo) | cloro | 3-fluorofenilo | | 504,003 | 504 (M+H ⁺) | 195-198 |
| 88 | biciclo[2.2.1]hept-2-ilo | cloro | Fenilo | | 412,918 | 414 (M+H ⁺) | 231-233 |

| | | | | | | | |
|-----|---|-------|---------------------------|--|---------|----------------------------|---------|
| 89 | 4,4-difluoro-ciclohexilo | cloro | 3-fluorofenilo | | 454,878 | 455 (M+H ⁺) | 212-214 |
| 90 | 2-oxetan-3-ilo | cloro | 3-fluorofenilo | | 392,816 | 393 (M+H ⁺) | 184-186 |
| 91 | 3-metil-oxetan-3-il-metilo | cloro | 3-fluorofenilo | | 420,870 | 421 (M+H ⁺) | 249-253 |
| 92 | tetrahidro-furan-3-ilo | cloro | Fenilo | | 388,853 | 389 (M+H ⁺) | 181-185 |
| 93 | tetrahidro-2H-piran-4-ilo | cloro | Fenilo | | 402,88 | 403 (M+H ⁺) | 227-229 |
| 94 | tetrahidro-2H-piran-4-ilo | cloro | 3-metil-fenilo | | 416,906 | 417 (M+H ⁺) | 231-234 |
| 95 | tetrahidro-2H-piran-4-ilo | cloro | 3-ciano-fenilo | | 427,89 | 428 (M+H ⁺) | 236-238 |
| 96 | tetrahidro-2H-piran-4-ilo | cloro | 3-trifluorometil-fenilo | | 470,877 | 471 (M+H ⁺) | 220-222 |
| 97 | tetrahidro-2H-piran-4-ilo | cloro | 3-trifluoro-metoxi-fenilo | | 486,876 | 487 (M+H ⁺) | 203-205 |
| 98 | tetrahidro-2H-piran-4-ilo | cloro | 3-fluoro-fenilo | | 420,87 | 421 (M+H ⁺) | 223-225 |
| 99 | 2,2-dimetil-tetrahidro-2H-piran-4-ilo | cloro | 3-fluoro-fenilo | | 448,923 | 449 | 141-143 |
| 100 | cis-2,6-dimetil-tetrahidro-2H-piran-4-ilo | cloro | 3-fluoro-fenilo | | 448,923 | 449 | 124-127 |
| 101 | 1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-ilo | cloro | fenilo | | 436,918 | 437 (M+H ⁺) | 206-207 |
| 102 | 1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-ilo | cloro | 3-fluoro-fenilo | | 454,908 | 455 (M+H ⁺) | 224-226 |
| 103 | 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo | cloro | 3-fluoro-fenilo | | 468,935 | 469 (M+H ⁺) | 238-239 |
| 104 | terc.-butilo | bromo | 3-fluoro-fenilo | | 437,31 | 437 (M+H ⁺) | 184-189 |
| 105 | terc.-butilo | ciano | 3-fluoro-fenilo | | 383,425 | 384 (M+H ⁺) | >217*** |
| 106 | (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo | ciano | 3-fluoro-fenilo | | 423,368 | 424 | 176-178 |
| 107 | 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo | ciano | 3-fluoro-fenilo | | 437,395 | 438 | 202-204 |
| 108 | 4,4,4-trifluoro-butilo | ciano | 3-fluoro-fenilo | | 437,395 | 438 | 169-171 |
| 109 | tetrahidro-2H-piran-4-ilo | ciano | 3-fluoro-fenilo | | 411,435 | 412 | 232-234 |
| 110 | 4,4-difluoro-ciclohexilo | ciano | 3-fluoro-fenilo | | 445,443 | 446 | 237-240 |

- Ejemplo 78 -6-doro-7-(3-fluorofenil)-N²-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida $\alpha_D + 9,1$ (c = 0,345, metanol)

5 * acetonitrilo

** acetato de etilo

*** descomposición

10 (A): Los espectros de LC/MS se registraron utilizando una columna BEH C18 (2,1 × 50 mm; 1,7 μ m) de fase inversa utilizando un gradiente de agua que contiene ácido fórmico al 0,1% y acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,08% a partir de 95:5 a 5:95 (1,1 minutos); de 5:95 a 5:95 (1,7 minutos); de 5:95 a 95:5 (1,8 minutos); de 95:5 a 95:5 (2 minutos)

La detección por espectrometría de masas se realizó utilizando un sistema Waters SQQ cuadrupolo simple con ionización por electroproyección ES +

- (B): Los espectros de LC/MS se registraron utilizando una columna Merck Chromolith FastGrad. RP-18e, (50 × 2 mm) de fase inversa utilizando un gradiente de agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05% y acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,05% a partir de 98:2 a 98:2 (0,2 minutos); de 98:2 a 2:98 (2,4 minutos); de 2:98 a 2:98 (3,2 minutos); de 2:98 a 98:2 (3,3 minutos); de 98:2 a 98:2 (4 minutos) a un caudal de 2,0 ml / min.
 5 La detección por espectrometría de masas se realizó utilizando un sistema TOF-MS clásico Waters LCT.
- (C) Los espectros de LC/MS se registraron utilizando una columna YMC-Pack Jsphere H80 2,4 x 33 mm; 4 µm) de fase inversa, utilizando un gradiente de agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05% y acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,05% a partir de 98:2 a 98:2 (1 minuto); de 98:2 a 5:95 (5 minutos); de 5:95 a 2:98 (5,95 minutos) a un caudal de 2,0 ml/min.
 10 La detección por espectrometría de masas se realizó con un sistema TOF-MS clásico Waters LCT.
- (D) Los espectros de LC/MS se registraron utilizando una columna WatersXBridgeC18 (4,6 × 50 mm; 2,5 µm) de fase inversa, utilizando un gradiente de agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05% y acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,05% a partir de 95:5 a 98:2 (0,2 minutos); de 95:5 a 5:95 (2,4 minutos); de 5:95 a 5:95 (5:3,6 minutos) a un caudal de 1,7 ml/min y a 50°C.
- 15 Ejemplos biológicos
- La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación de caseína por parte de caseína quinasa 1 épsilon y/o delta se puede evaluar de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento US 2005/0 131 012.
- Ensayo A: Actividad inhibitoria basada en CK1 épsilon medida por el ensayo en una placa de filtro de ATP-³³P
- 20 El efecto de los compuestos sobre la inhibición de la fosforilación de caseína por parte de la enzima caseína quinasa 1 epsilon (CK1 epsilon) se mide utilizando un ensayo de caseína a través de filtración de ATP-³³P *in vitro*.
- La caseína quinasa 1 épsilon (0,58 mg/ml) se obtiene a través de procesos de fermentación y purificación realizados de acuerdo con métodos que son bien conocidos para los expertos en la técnica, o también se pueden obtener de Invitrogen Corporation™ (épsilon CK1 humana).
- 25 Los compuestos se ensayan a cinco concentraciones diferentes a fin de generar valores IC₅₀, es decir, la concentración a la que un compuesto es capaz de inhibir la actividad enzimática en un 50% o, alternativamente, el porcentaje de inhibición a una concentración 10 micromolar.
- 30 Placas Falcon de fondo en "U" se preparan mediante la colocación de 5 µL de disoluciones de los compuestos de acuerdo con la invención a concentraciones de 10, 1, 0,1, 0,01 ó 0,001 µM en diferentes pocillos. Las disoluciones de los compuestos de acuerdo con la invención a estas diversas concentraciones se preparan diluyendo en un tampón de ensayo (Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 M, DTT 2 mM y EGTA 1 mM) de una disolución madre en DMSO a una concentración 10 mM. A continuación, 5 µL de caseína desfosforilada se añaden a una concentración final de 0,2 µg/µL, 20 µL de CK1 épsilon a una concentración final de 3 ng/µL, y 20 µL de ATP-³³P a una concentración final de 0,02 µCi/µL mezclada con ATP frío (10 µM final - aproximadamente 2x10⁶ CPM por pocillo). El volumen de
 35 ensayo total final por pocillo es igual a 50 µL.
- La placa de ensayo Falcon® de fondo en "U" arriba mencionada se agitó en vórtice, y después se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 2 horas, la reacción se detiene mediante la adición de una solución enfriada con hielo de 65 µL de ATP frío (2 mM), preparado en tampón de ensayo.
- 40 100 µL de la mezcla de reacción se transfieren a continuación de la placa Falcon® de fondo en "U" a placas de filtro Millipore® MAPH, impregnadas previamente con 25 µL de TCA al 100% helado.
- Las placas de filtro Millipore® MAPH se agitan suavemente y se dejan reposar a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos para precipitar las proteínas.
- Después de 30 minutos, las placas de filtro se lavan secuencialmente y se filtran con 2 x 150 µL de TCA al 20%, 2 x 150 µL de TCA al 10% y 2 x 150 µL de TCA al 5% (6 lavados en total por placa/900 µL por pocillo).
- 45 Las placas se dejan secar durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 40 µL de líquido de centelleo Microscint-20 Packard® por pocillo y las placas se cierran de manera estanca. La radiación emitida por

cada uno de los pocillos se mide a continuación, durante 2 minutos en un contador de centelleo TopCount NXT Packard®, en el que se miden los valores de CPM/pocillo.

El porcentaje de inhibición de la capacidad de la enzima de fosforilar el sustrato (caseína) se determina para cada una de las concentraciones de compuesto de ensayo. Estos datos de inhibición, expresados como porcentajes, se utilizan para calcular el valor IC₅₀ para cada uno de los compuestos en comparación con los controles.

Los estudios cinéticos determinaron el valor K_M para ATP como 21 µM en este sistema de ensayo.

La Tabla 2 a continuación proporciona los valores IC₅₀ o los intervalos de inhibición IC₅₀ (resultado de varios experimentos) para la fosforilación de caseína quinasa 1 épsilon para un cierto número de compuestos de acuerdo con la invención.

10

Tabla 2

| Nº | CK1 épsilon IC ₅₀ (nM) | Nº | CK1 épsilon IC ₅₀ (nM) | Nº | CK1 épsilon IC ₅₀ (nM) |
|----|-----------------------------------|----|-----------------------------------|-----|-----------------------------------|
| 1 | 12-35 | 38 | 152 | 75 | 4-5 |
| 2 | <1 | 39 | 4-36 | 76 | 10-27 |
| 3 | 5-104 | 40 | 38 | 77 | 2-8 |
| 4 | 1-3 | 41 | 42 | 78 | 3-3 |
| 5 | 34-78 | 42 | 16 | 79 | 1-4 |
| 6 | 28-57 | 43 | 24 | 80 | 2-16 |
| 7 | 42 | 44 | 33 | 81 | 2-16 |
| 8 | 221-273 | 45 | 12 | 82 | 1-7 |
| 9 | 49 | 46 | 5-11 | 83 | 2-4 |
| 10 | 15-77 | 47 | 45-146 | 84 | 1 |
| 11 | 3-6 | 48 | 1-2 | 85 | 2 |
| 12 | 12-12 | 49 | 17-28 | 86 | <1 |
| 13 | 450-1000 | 50 | 25 | 87 | <1 |
| 14 | 136-1090 | 51 | 40 | 88 | 3-5 |
| 15 | 2-4 | 52 | 45 | 89 | 1-3 |
| 16 | 19-57 | 53 | 7 | 90 | 6-7 |
| 17 | 958 | 54 | 6-6 | 91 | 4 |
| 18 | 963 | 55 | 3-5 | 92 | 11-13 |
| 19 | 587 | 56 | 26-38 | 93 | 21-28 |
| 20 | 620 | 57 | 36 | 94 | 2-18 |
| 21 | 26-46 | 58 | 5-28 | 95 | 6 |
| 22 | 25 | 59 | 8-13 | 96 | 19 |
| 23 | 65 | 60 | 1-12 | 97 | 122 |
| 24 | 84 | 61 | 1-8 | 98 | 2-16 |
| 25 | 33 | 62 | 1-4 | 99 | 4 |
| 26 | 521 | 63 | 29 | 100 | > 1 |
| 27 | 23 | 64 | 1-5 | 101 | 9-24 |
| 28 | 4 | 65 | 1-2 | 102 | 4-11 |
| 29 | 532 | 66 | 3-6 | 103 | 7-14 |
| 30 | 331 | 67 | 1-5 | 104 | <1 |
| 31 | 5-29 | 68 | 10 | 105 | <1-1 |
| 32 | 1-7 | 69 | 5 | 106 | 2 |
| 33 | 847 | 70 | 4 | 107 | <1 |
| 34 | 315 | 71 | 4 | 108 | 4 |
| 35 | 25 | 72 | 1-17 | 109 | 9 |
| 36 | 46-75 | 73 | 1-11 | 110 | <1 |
| 37 | 62 | 74 | 6 | | |

En estas condiciones, los compuestos de la invención que son los más activos tienen valores IC₅₀ (concentraciones que inhiben el 50% de la actividad enzimática de la caseína quinasa 1 épsilon) de entre 1 nM y 1 µM, y más particularmente entre 1 nM y 100 nM.

Ensayo B: Actividad inhibidora de CK1 delta medida por FRET

La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación de caseína por parte de caseína quinasa 1 épsilon y delta se puede evaluar utilizando un ensayo de fluorescencia FRET (fluorescencia de transferencia de energía de resonancia) con ayuda del "kit de ensayo de quinasa Z'Lyte™" (referencia PV3670; Invitrogen Corporation™) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

- 5 Las caseína quinasa 1 utilizadas se obtienen de Invitrogen Corporation (CK1 épsilon humana PV3500 y CK1 delta humana PV3665).

Un sustrato peptídico marcado en ambos extremos con un grupo donante de fluoróforos (cumarina) y un grupo aceptor de fluoróforos (fluoresceína) que constituye un sistema FRET es desfosforilado en presencia de ATP por la caseína quinasa 1 épsilon o delta en presencia de concentraciones crecientes de compuestos de la invención.

- 10 La mezcla se trata con una proteasa específica del sitio que escinde específicamente el sustrato peptídico para formar dos fragmentos fluorescentes que tienen una relación de emisión de fluorescencia grande.

La fluorescencia observada se relaciona, por lo tanto, con la capacidad de los productos de la invención de inhibir la fosforilación del péptido sustrato por parte de la caseína quinasa 1 épsilon o la caseína quinasa 1 delta.

- 15 Los compuestos de la invención se disuelven a diferentes concentraciones partiendo de una solución madre 10 mM en DMSO diluida en un tampón que contiene HEPS 50 mM, pH 7,5, EGTA 1 mM, Brij-35 al 0,01%, MgCl₂ 10 mM para la caseína quinasa 1 épsilon y complementado con Trizma base (50 mM), pH 8,0 y NaN₃ (0.01% final) para la caseína quinasa 1 delta.

- 20 La fosforilación del péptido sustrato SER/THR 11 obtenido de Invitrogen Corporation™ se realiza a una concentración final de 2 μM. La concentración de ATP es 4 veces la K_M, siendo este valor de 2 μM para la caseína quinasa épsilon 1 y de 4 μM para la caseína quinasa 1 delta.

La fluorescencia emitida se mide a longitudes de onda de 445 y 520 nm (excitación a 400 nm).

La Tabla 3 que figura a continuación proporciona los valores IC₅₀ para la inhibición de la fosforilación de la caseína quinasa 1 delta para un cierto número de compuestos de acuerdo con la invención.

Tabla 3

| Compuesto | CK1 delta IC ₅₀ (nM) |
|-----------|---------------------------------|
| 10 | 31 |

- 25 En estas condiciones, los compuestos de la invención que son los más activos tienen valores IC₅₀ (concentración que inhibe el 50% de la actividad enzimática de la caseína quinasa 1 delta) de entre 1 nM y 1 μM, y más particularmente entre 1 nM y 100 nM.

Por lo tanto, se ve que los compuestos de acuerdo con la invención tienen actividad inhibidora de la enzima caseína quinasa 1 épsilon o la caseína quinasa 1 delta.

- 30 Ensayo C: Protocolo experimental para el ensayo celular circadiano

- 35 Cultivos de fibroblastos Mper1-luc Rat-1 (P2C4) se prepararon dividiendo los cultivos cada 3-4 días (aproximadamente el 10-20% de confluencia) en frascos de cultivo de tejidos de poliestireno desgasificado de 150 cm² (Falcon® n° 35-5001) y se mantuvieron en medio de crecimiento [EMEM (Cellgro n° 10-010-CV); suero bovino fetal al 10% (FBS; Gibco n° 16000-044); y 50 U.I./mL de penicilina-estreptomicina (Cellgro n° 30-001-CI)] a 37°C y bajo 5% de CO₂.

- 40 Las células obtenidas de los cultivos de fibroblastos Rat-1 a un 30-50% de confluencia tal como se describe arriba fueron co-transfectadas con vectores que contienen el marcador de selección para la resistencia a zeocina para una transfección estable y un gen informador de luciferasa dirigido por el promotor mPer-1. Después de 24 a 48 horas, los cultivos se dividieron en placas de 96 pocillos y se mantuvieron en medio de crecimiento complementado con 50 a 100 μg/mL de zeocina (Invitrogen® n° 45-0430) durante 10-14 días. Se evaluaron los transfectantes estables resistentes a la zeocina en cuanto a la expresión del informador añadiendo al medio de crecimiento luciferina 100 MM (Promega® n° E1603®) y ensayando la actividad de luciferasa en un contador de centelleo TopCount® (Packard modelo n° C384V00). Los dones de células Rat-1 que expresan tanto resistencia a zeocina como actividad de

luciferasa dirigida por mPer1 fueron sincronizados al choque con suero de caballo al 50% [HS (Gibco® n° 16050-122)] y se evaluó la actividad del informador circadiano. El clon P2C4 de fibroblastos Mper1-luc Rat-1 fue seleccionado para testar el compuesto.

5 Los fibroblastos Mper1-luc Rat-1 (P2C4) a 40-50% de confluencia obtenidos de acuerdo con el protocolo arriba descrito se sembraron en placas de 96 pocillos de cultivo de tejidos opacas (Perkin Elmer® n° 6005680). Los cultivos se mantienen en medio de crecimiento complementado con 100 µg/mL de zeocina (Invitrogen n° 45-0430) hasta que alcanzaron 100% de confluencia (48-72 horas). Los cultivos se sincronizaron después con 100 µL de medio de sincronización [EMEM (Cellgro n° 10-010-CV); 100 U.I./mL de penicilina-estreptomicina (Cellgro n° 30-001-C1); HS al 50% (Gibco n° 16050-122)] durante 2 horas a 37°C y bajo 5% de CO₂. Después de la sincronización, los cultivos se enjuagaron con 100 µL de EMEM (Cellgro n° 10-010-CV) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de enjuagar, el medio se reemplazó con 300 µL de medio independiente de CO₂ [CO₂] (Gibco n° 18045-088); L-glutamina 2 mM (Cellgro n° 25-005-C1); 100 U.I./mL de penicilina-estreptomicina (Cellgro n° 30-001-C1); luciferina 100 µM (Promega n° E 1603)]. Los compuestos de la invención ensayados en cuanto a los efectos circadianos se añadieron a medio independiente de CO₂ en DMSO a 0,3% (concentración final). Los cultivos se cerraron inmediatamente de manera estanca con película TopSeal-A® (Packard n° 6005185) y se transfirieron para medir la actividad de luciferasa.

Después de la sincronización, las placas de ensayo se mantuvieron a 37°C en un horno de cultivo de tejidos (Foma Scientific Modelo n° 3914). La actividad *in vivo* de luciferasa se estimó midiendo la emisión de luz relativa en un contador de centelleo TopCount (Packard modelo n° C384V00).

20 El análisis periodo se llevó a cabo, ya sea mediante la determinación del intervalo entre los mínimos de emisión de luz relativa a lo largo de varios días o por transformada de Fourier. Los dos métodos produjeron un período de estimación virtualmente idéntico en una gama de periodos circadianos. La potencia se da en EC Delta (t + 1h), que se presenta como la concentración micromolar eficaz que induce una prolongación de 1-hora del período. Los datos se analizaron mediante el ajuste de una curva hiperbólica a los datos expresados como cambio de periodo (eje y) como una función de la concentración del compuesto de ensayo (eje x) en el software XLfit™ y la EC Delta (t + 1h) fue interpolada a partir de esta curva.

La Tabla 4 que figura a continuación da la EC Delta (t + 1h) o los intervalos de EC Delta (t + 1h) (resultados de varios experimentos) para un cierto número de compuestos de acuerdo con la invención.

Tabla 4

| Compuesto | EC Delta (t + 1h) (nM) |
|-----------|------------------------|
| 3 | 8 |
| 25 | 26 |
| 54 | 15 |
| 60 | 3-20 |

30 En estas condiciones, los compuestos de la invención que son los más activos tienen valores EC Delta (t + 1h) (concentración micromolar eficaz que indujo una prolongación de 1-hora del período) de entre 1 nM y 2 µM, y más particularmente entre 1 nM y 500 nM.

Mediante la inhibición de la enzimas CK1épsilon y/o CK1delta, los compuestos que son el objeto de la invención modulan la periodicidad circadiana, y pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos del ritmo circadiano.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar especialmente para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar trastornos del sueño; trastornos del ritmo circadiano, en especial tales como los provocados por el desfase horario, trabajo por turnos, síndrome de fase retardada del sueño y el síndrome de fase de sueño avanzado.

40 De acuerdo con uno de sus aspectos, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en forma de base o en forma de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, para prevenir o tratar trastornos del sueño; trastornos del ritmo circadiano, en especial tales como los provocados por el desfase horario, trabajo por turnos, síndrome de fase retardada del sueño y el síndrome de fase de sueño avanzado.

45 Entre los trastornos del sueño que se distinguen especialmente se encuentran los trastornos primarios del sueño tales como disomnia (por ejemplo, insomnio primario), parasomnias, hipersomnias (por ejemplo, somnolencia excesiva), narcolepsia, trastornos del sueño relacionados con la apnea del sueño, trastornos del sueño relacionados

con el ritmo circadiano y otra disomnias no especificadas, trastornos del sueño asociados con trastornos médicos/psiquiátricos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer.

5 Los compuestos que son el objeto de la invención también provocan un cambio de fase circadiano y una propiedad de este tipo puede ser útil en el contexto de una monoterapia potencial o terapia de combinación que es clínicamente eficaz en el caso de los trastornos del estado de ánimo y/o en los trastornos del movimiento de la fase circadiana relacionados con la edad y/o el envejecimiento.

10 De acuerdo con uno de sus aspectos, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en forma de base o en forma de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, en el contexto de una monoterapia potencial o una terapia de combinación que es clínicamente eficaz en el caso de los trastornos del estado de ánimo y/o en los trastornos del movimiento de la fase circadiana relacionados con la edad y/o el envejecimiento.

Entre los trastornos del estado de ánimo que se distinguen especialmente se encuentran los trastornos depresivos (depresión unipolar), trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo provocados por una queja médica general y también trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias farmacológicas.

15 Entre los trastornos bipolares que se distinguen especialmente se encuentran los trastornos bipolares I y los trastornos bipolares II, especialmente incluyendo trastornos afectivos estacionales.

Los compuestos que son el objeto de la invención, que modulan la periodicidad circadiana, pueden ser útiles en el tratamiento de la ansiedad y los trastornos depresivos provocados, en particular, por una alteración en la secreción de CRF.

20 Entre los trastornos depresivos que se distinguen especialmente se encuentran los trastornos depresivos mayores, trastornos distímicos y otros trastornos depresivos no especificados.

De acuerdo con uno de sus aspectos, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en forma de base o en forma de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de la ansiedad y de trastornos depresivos debidos, en particular, a un deterioro de la secreción de CRF.

25 Los compuestos que son el objeto de la invención, que modulan la periodicidad circadiana, pueden ser útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la dependencia de sustancias de abuso tales como cocaína, morfina, nicotina, etanol y cannabis.

De acuerdo con uno de sus aspectos, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en forma de base o en forma de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la dependencia de sustancias de abuso tales como cocaína, morfina, nicotina, etanol y cannabis.

30 Mediante la inhibición de la caseína quinasa 1 épsilon y/o la caseína quinasa 1 delta, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar para preparar medicamentos, especialmente para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la hiperfosforilación de la proteína tau, especialmente la enfermedad de Alzheimer.

35 De acuerdo con uno de sus aspectos, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en forma de base o en forma de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la hiperfosforilación de la proteína tau, especialmente la enfermedad de Alzheimer.

Mediante la inhibición de la caseína quinasa 1 épsilon y/o la caseína quinasa 1 delta, los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar para preparar medicamentos, especialmente para preparar un medicamento para prevenir o tratar el dolor neuropático.

40 De acuerdo con uno de sus aspectos, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en forma de base o en forma de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, para prevenir o tratar el dolor neuropático.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden ser utilizados para la preparación de medicamentos, especialmente para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias, en especial enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, por ejemplo, esclerosis múltiple, encefalitis, mielitis y encefalomielitis, y otras enfermedades inflamatorias, por ejemplo patologías vasculares, aterosclerosis, inflamación de las articulaciones, artrosis y artritis reumatoide.

De acuerdo con uno de sus aspectos, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en forma de base o en forma de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, especialmente las arriba indicadas.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención en forma de base o en forma de sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable se pueden utilizar, por lo tanto, para la preparación de medicamentos, en particular medicamentos que son útiles para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con la caseína quinasa 1 épsilon y/o la caseína quinasa 1 delta.

10 De acuerdo con uno de sus aspectos, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en forma de base o en forma de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, para prevenir o para tratar enfermedades relacionadas con la caseína quinasa 1 épsilon y/o la caseína quinasa 1 delta.

De acuerdo con uno de sus aspectos, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en forma de base o en forma de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, para su uso como un medicamento.

De acuerdo con uno de sus aspectos, la invención se refiere a un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) en forma de base o en forma de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable.

15 Así, de acuerdo con otro de sus aspectos, un objeto de la invención son medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal por adición del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable o, alternativamente, un hidrato o solvato del compuesto de fórmula (I).

20 De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de acuerdo con la invención en forma de base o en forma de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato de dicho compuesto y también opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Dichos excipientes se eligen de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, a partir de los excipientes habituales conocidos por los expertos en la técnica.

30 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o la posible sal, solvato o hidrato del mismo, se puede administrar en forma de administración unitaria, en forma de mezcla con excipientes farmacéuticos convencionales, para el hombre y los animales para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

35 Las formas de administración unitaria apropiadas incluyen formas por vía oral tales como comprimidos, cápsulas de gelatina blanda o dura, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular e intranasal, formas de inhalación, formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal e implantes. Para la administración tópica, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse en cremas, geles, pomadas o lociones.

A modo de ejemplo, una forma de administración unitaria de un compuesto de acuerdo con la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes:

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| Compuesto de acuerdo con la invención | 50,0 mg |
| Manitol | 223,75 mg |
| Croscamelosa sódica | 6,0 mg |
| Almidón de maíz | 15,0 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 2,25 mg |
| Estearato de magnesio | 3,0 mg |

A través de la vía oral, la dosis de principio activo administrada por día puede oscilar entre 0,1 y 20 mg/kg, en una o más tomas de dosificación.

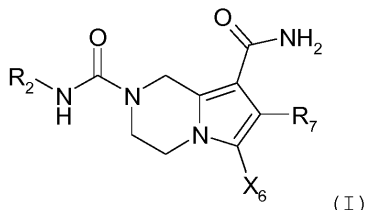
40 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis más altas o más bajas; tales dosis no están fuera del marco de la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosificación que es apropiada para cada uno de

los pacientes es determinada por el médico de acuerdo con el modo de administración y el peso y la respuesta del paciente.

5 De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención también se refiere a un método para prevenir y/o tratar las patologías arriba indicadas, que comprende la administración a un paciente de una dosis eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato o solvato del mismo.

REVINDICACIONES

1. Compuestos que corresponden a la fórmula general (I):



en la cual

5 R₂ representa:

- un grupo alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆tio-alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, hidroxil-alquilo C₁₋₁₀, hidroxil-alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-oximino-alquilo C₁₋₁₀,

- un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, fluorocicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxil-cicloalquilo C₃₋₁₀,

10 - un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede estar sustituido con uno o dos grupos elegidos independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, fluoroalquilo C₁₋₁₀ y alquil C₁₋₁₀-oximino,

- un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, azufre y la forma óxido o dióxido de azufre, estando este grupo heterocíclico posiblemente sustituido con uno o más grupos de entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, eligiéndose este grupo heterocíclico de oxetanilo, tetrahydrofurilo, tetrahydro-2H-piranilo, oxepanilo, tietanilo, tetrahydrotiofenilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, tiepanilo, 1,1-dioxidotietanilo, 1,1-dioxidotetrahydrotiofenilo, 1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiranilo y 1,1-dioxidotiepanilo;

15 - un grupo alquilo C₁₋₁₀ sustituido con un grupo heterocíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, azufre y la forma de óxido o dióxido de azufre, estando este grupo heterocíclico posiblemente sustituido con uno o más grupos de entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, eligiéndose este grupo heterocíclico de oxetanilo, tetrahydrofurilo, tetrahydro-2H-piranilo, oxepanilo, tietanilo, tetrahydrotiofenilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, tiepanilo, 1,1-dioxidotietanilo, 1,1-dioxidotetrahydrotiofenilo, 1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiranilo y 1,1-dioxidotiepanilo;

25 X₆ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆ o ciano;

R₇ representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes X₇, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de manera independiente;

X₇ representa:

30 - un átomo de halógeno elegido entre átomos de flúor, cloro y bromo, o un grupo elegido entre:

- hidroxilo,

- alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

- hidroxil-alquilo C₁₋₆, hidroxil-cicloalquilo C₃₋₇, hidroxil-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

35 - alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆,

- alquil C₁₋₆tio, cicloalquil C₃₋₇-tio, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆tio,

- arilo, aril-alquilo C₁₋₆,

- ariloxi, aril-alcoxi C₁₋₆,

- fluoroalquilo C₁₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₇, fluorocicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

40 - fluoroalcoxi C₁₋₆, fluorocicloalcoxi C₃₋₇, fluorocicloalquil C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆,

- ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, ciano-alcoxi C₁₋₆,

- NR_aR_b, NR_cCOR_d, NR_cSO₂R_d, NR_cSO₂NR_aR_b, CONR_aR_b, CON(OR_c)R_d,

- un grupo heteroarilo,

estando los grupos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre átomos de flúor, cloro y bromo o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₆ o ciano,

45 eligiéndose el grupo arilo de fenilo y naftilo,

eligiéndose el grupo heteroarilo de piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo;

50 R_a y R_b representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ o, alternativamente, forman con el átomo que les porta un anillo elegido de azetidina, pirrolidina, piperidina, morfina, tiomorfolina, azepina y piperazina, estando este anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

R_c y R_d representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, en forma de la base o de una sal por adición de ácidos.

2. Compuesto de fórmula (I), caracterizado por que se elige de:

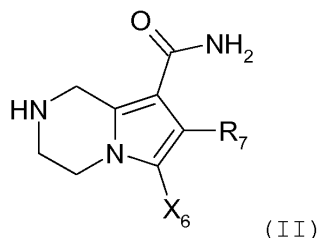
- 5 N²-terc.-butil-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-metil-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-7-(4-metoxifenil)-6-metil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-metil-7-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 10 N²-6-di-ciclo-propil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 6-ciclo-propil-7-fenil-N²-(iso-propil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 6-ciclo-propil-7-(4-metoxifenil)-N²-(iso-propil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 6-ciclo-propil-7-fenil-N²-(iso-butyl)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 15 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(iso-propil)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-7-(4-ciclo-hexilfenil)-6-ciclo-propil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 7-(bifenil-4-il)-N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 20 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(ciclo-propilcarbamoil)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbamoil)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-[metoxi(metil)carbamoil]fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 25 N²-terc.-butil-7-(3-cianofenil)-6-ciclo-propil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-7-(4-cianofenil)-6-ciclo-propil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-
 dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 30 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-(naftalen-2-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[3-[(dimetilsulfamoil)amino]fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(dimetilamino)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-[(metilsulfonil)amino]fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 35 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-(3-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[3-(ciclo-propilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 7-[3-(bendloxi)fenil]-N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 40 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(metoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(ciclo-propilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 7-(4-butoxifenil)-N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 45 7-[4-(bendloxi)fenil]-N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-7-[3-cloro-4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil]-6-ciclo-propil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-
 dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-7-[4-(cianometoxi)fenil]-6-ciclo-propil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 50 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-(2-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-terc.-butil-6-ciclo-propil-7-[4-(metilsulfonil)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 55 N²-ciclo-hexil-6-ciclo-propil-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-(ciclo-hexilmetil)-6-ciclo-propil-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-[1,1-bi(ciclo-propil)-1-il]-6-ciclo-propil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 6-ciclo-propil-7-fenil-N²-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 6-ciclo-propil-N²-(hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-il)-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-
 60 dicarboxamida,
 N²-(adamantan-1-il)-6-ciclo-propil-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 N²-(adamantan-1-il)-6-ciclo-propil-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 6-ciclo-propil-7-(4-metoxifenil)-N²-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,
 6-ciclo-propil-N²-(1-metoxi-2-metil-2-il)-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxamida,

- N^2 -*terc.*-butil-6-fluoro-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro- N^2 -*iso*-butil-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 N^2 -*terc.*-butil-6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 N^2 -*terc.*-butil-6-cloro-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 5 N^2 -*terc.*-butil-6-cloro-7-(3-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 N^2 -*terc.*-butil-6-cloro-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 N^2 -*terc.*-butil-6-cloro-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 N^2 -*terc.*-butil-6-cloro-7-(3-cianofenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 10 N^2 -*terc.*-butil-6-cloro-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 N^2 -*terc.*-butil-6-cloro-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro- N^2 -(*ciclo*-propilmetil)-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro- N^2 -(3-metilbutil)-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro- N^2 -(2,2-dimetilpropil)-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro- N^2 -(2-etilbutilo)-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 15 6-cloro- N^2 -(3,3-dimetilbutil)-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro-7-(3-fluorofenil)- N^2 -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro- N^2 -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-7-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
 dicarboxamida,
 6-cloro-7-(3-fluorofenil)- N^2 -[1-(hidroximetil)*ciclo*-propil]metil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 20 6-cloro-7-fenil- N^2 -(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro-7-(3-fluorofenil)- N^2 -(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro-7-(3-fluorofenil)- N^2 -[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro-7-(3-fluorofenil)- N^2 -(1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 25 6-cloro-7-(3-fluorofenil)- N^2 -(3,3,3-trifluoropropil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro-7-(3-fluorofenil)- N^2 -(4,4,4-trifluorobutil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro- N^2 -*ciclo*-hexil-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 $trans$ -6-cloro-(3-fluorofenil)- N^2 -([4-hidroxi-*ciclo*-hexil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 $trans$ -6-cloro-(3-fluorofenil)- N^2 -([4-hidroxi-4-metil-*ciclo*-hexil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
 dicarboxamida,
 30 $trans$ -6-cloro-(3-fluorofenil)- N^2 -([4-hidroxi-4-trifluorometil- α -*ciclo*-hexil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
 dicarboxamida,
 $trans$ -6-cloro-(3-fluorofenil)- N^2 -([4-metoximino-*ciclo*hexil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 $trans$ -6-cloro-(3-fluorofenil)- N^2 -([4-*terc.*butiloximino-*ciclo*hexil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
 dicarboxamida,
 35 N^2 -(*biciclo*[2.2.1]hept-2-il)-6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro- N^2 -(4,4-difluoro-*ciclo*-hexil)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro-7-(3-fluorofenil)- N^2 -(oxetan-3-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro-7-(3-fluorofenil)- N^2 -(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 40 6-cloro-7-fenil- N^2 -(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro-7-fenil- N^2 -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro-7-(3-metilfenil)- N^2 -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro-7-(3-cianofenil)- N^2 -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro- N^2 -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro- N^2 -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 45 6-cloro-7-(3-fluorofenil)- N^2 -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro-7-(3-fluorofenil)- N^2 -(2,2-dimetil-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
 dicarboxamida,
 cis -6-cloro- N^2 -(2,6-dimetil-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
 dicarboxamida,
 50 6-cloro- N^2 -(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro- N^2 -(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-cloro- N^2 -(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-
 dicarboxamida,
 6-bromo-7-(3-fluorofenil)- N^2 -*terc.*-butil-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 55 6-ciano-7-(3-fluorofenil)- N^2 -(*terc.*-butil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-ciano-7-(3-fluorofenil)- N^2 -((2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-ciano-7-(3-fluorofenil)- N^2 -(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-ciano-7-(3-fluorofenil)- N^2 -(4,4,4-trifluorobutil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 6-ciano-7-(3-fluorofenil)- N^2 -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida,
 60 6-ciano- N^2 -(4,4-difluoro-*ciclo*hexil)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida.

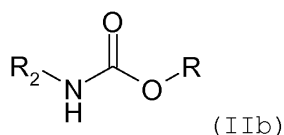
3. Compuesto de fórmula (I), caracterizado por que es:

N^2 -*terc.*-butil-6-cloro-7-fenil-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-2,8(1*H*)-dicarboxamida.

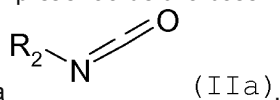
4. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar un derivado de 1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina-8-carboxamida, que es un compuesto de la fórmula (II) siguiente:



5 en que R₇ y X₆ son como se definen en la fórmula general (I) definida en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula



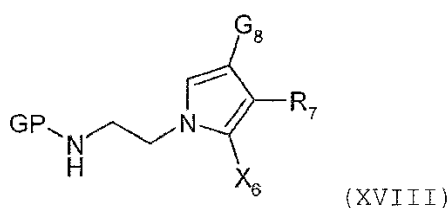
10 en que R₂ es como se define en la fórmula general (I) definida en la reivindicación 1 y R representa un grupo tal como fenilo, pentafluorofenilo o 4-nitrofenilo, en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo y en presencia de una base mineral tal como carbonato de sodio;



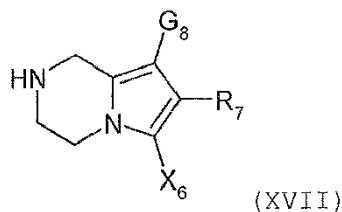
o, alternativamente, con un compuesto de fórmula

en que R₂ es como se define en la fórmula general (I) definida en la reivindicación 1, en un disolvente aprótico tal como didorometano y opcionalmente en presencia de una amina orgánica tal como trietilamina.

15 5. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (XVII), que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar un derivado de pirrol, que es un compuesto de fórmula (XVIII) que figura a continuación:



con una disolución de carácter ácido, por ejemplo una disolución acuosa de ácido clorhídrico, y formaldehído o paraformaldehído, para dar los derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina de fórmula general (XVII)



20 en que X₆ representa un átomo de flúor o cloro, mientras que R₇ es como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, y G₈ representa un grupo nitrilo o un grupo carboxilato de alquilo tal como carboxilato de metilo o etilo.

6. Medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de la base o de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable.
- 5 7. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de la base o de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
8. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de la base o de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar trastornos del sueño y trastornos del ritmo circadiano.
- 10 9. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de la base o de una sal por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias, en especial enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, por ejemplo, esclerosis múltiple, encefalitis, mielitis y encefalomiелitis, y otras enfermedades inflamatorias, por ejemplo patologías vasculares, aterosclerosis, inflamación de las articulaciones, artrosis y artritis reumatoide.