

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 397**

51 Int. Cl.:

C07D 241/12	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
C07D 241/18	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.10.2012 PCT/EP2012/071093**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO2013060751**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2012 E 12778342 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2771327**

54 Título: **Nuevos derivados de pirazina**

30 Prioridad:

28.10.2011 EP 11187181

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

24.05.2017

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BISSANTZ, CATERINA;
DHURWASULU, BALEDI;
GRETHER, UWE;
HAZRA, ANINDYA;
HEBEISEN, PAUL;
ROEVER, STEPHAN y
ROGERS-EVANS, MARK**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 613 397 T3

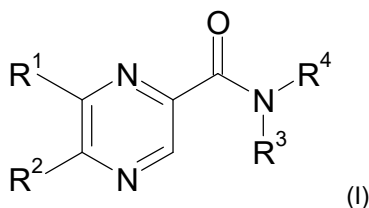
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos derivados de pirazina

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia o la profilaxis en un mamífero y en particular a compuestos que son agonistas preferentes del receptor cannabinoide 2. El compuesto de fórmula (I) es útil en particular para el tratamiento o profilaxis por ejemplo del dolor crónico, aterosclerosis, regulación de masa ósea, inflamación, isquemia, lesión por reperfusión, fibrosis sistémica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, nefropatía crónica de aloinjerto, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, glomerulonefropatía, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis hepática o tumores.

La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I)



en donde:

R^1 es halofenilo o cicloalquilalcoxi;

R^2 es cicloalquilo, azetidino o difluorazetidino;

uno de R^3 y R^4 es hidrógeno y el otro es $-(CR^5R^6)-R^7$ o $-A-R^7$;

o R^2 es cicloalquilo y R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidino o piperidinilamina;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, fenilalquilo y halofenilo;

o R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo u oxetanol;

R^7 es ciano, carboxi, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-alcoxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, tiazolilo, alquiltiazolilo, piridinilo, alquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, alcocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, metanosulfonil-alquilo, 2-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-alquilo, 2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2-(2-metil-2H-[1,2,4]tri-azol-3-il)-alquilo, 2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-on-5-ilo, 2-(2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-on-5-il)-alquilo, fenilo, fenilalquilo, piridinilalquilo, pirazolilo, pirazolilalquilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, 2-([1,2,4]triazol-1-il)-alquilo, alquilaminocarbonilalquilo, hidroxialquilaminocarbonilo, hidroxialquilaminocarbonilalquilo, haloalquilaminocarbonilo, 5-fenil-2-metil-oxazol-4-il-alquilo, aminocarbonilalquilo o halógeno; y

A es ciclohexilo o tiofenilo;

con la condición de que si R^2 es azetidino o difluorazetidino y R^7 es hidroxialquilo, haloalquilo, tiazolilo, piridinilo, 2-([1,2,4]oxadiazol-5-il)-alquilo, piridinilalquilo, pirazolilalquilo, 2-([1,2,4]triazol-1-il)-alquilo, aminocarbonilo o alcocarbonilo, entonces uno de R^5 y R^6 sea cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, halofenilo o fenilalquilo y el otro sea hidrógeno o alquilo; o entonces R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos formen cicloalquilo u oxetanol;

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los receptores cannabinoideos son un grupo de receptores de membrana celular que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. Actualmente se conocen dos subtipos, denominados receptor cannabinoide 1 (CB1) y receptor cannabinoide 2 (CB2). El receptor CB1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central (es decir, amígdala cerebelosa, hipocampo) y en menor grado en la periferia. El CB2, que está codificado por el gen CNR2, se expresa principalmente en la periferia, en células del sistema inmune, por ejemplo, en macrófagos y células T (Ashton, J.C. et al., Curr. Neuropharmacol. 5(2), 73-80, 2007; Miller, A.M. et al., Br. J. Pharmacol. 153(2), 299-308, 2008; Centonze, D. et al., Curr. Pharm. Des. 14(23), 2370-42, 2008), y en el sistema gastrointestinal (Wright, K.L. et al., Br. J. Pharmacol. 153(2), 263-70, 2008). El receptor CB2 está también ampliamente distribuido

en el cerebro, en el que se halla principalmente en la microglia y no en neuronas (Cabral, G.A. et al., Br. J. Pharmacol. 153(2), 240-51, 2008).

El interés por los agonistas del receptor CB2 ha aumentado continuamente durante la última década (actualmente 30-40 solicitudes de patente al año), debido a que se ha constatado que varios de los primeros compuestos tienen efectos beneficiosos en los modelos preclínicos de un gran número de enfermedades humanas, incluido el dolor crónico (Beltramo, M., Mini. Rev. Med. Chem. 9(1), 11-25, 2009), la aterosclerosis (Mach, F. et al., J. Neuroendocrinol. 20, supl. 1, 53-7, 2008), la regulación de la masa ósea (Bab, I. et al., Br. J. Pharmacol. 153(2), 182-8, 2008), la neuroinflamación (Cabral, G.A. et al., J. Leukoc. Biol. 78(6), 1192-7, 2005), la lesión por isquemia/reperfusión (Pacher, P. et al., Br. J. Pharmacol. 153(2), 252-62, 2008), la fibrosis sistémica (Akhmetshina, A. et al., Arthritis Rheum. 60(4), 1129-36, 2009; Garcia-Gonzalez, E. et al., Rheumatology (Oxford) 48(9), 1050-6, 2009), la fibrosis hepática (Julien, B. et al., Gastroenterology 128(3), 742-55, 2005; Munoz-Luque, J. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 324(2), 475-83, 2008).

La lesión por isquemia/reperfusión (I/R) es la principal causa de lesiones en tejidos producida en estados patológicos, tales como la apoplejía, infarto de miocardio, derivación cardiopulmonar y otras cirugías vasculares, y en el trasplante de órganos, y también como mecanismo principal de la lesión de órganos finales que complican el curso del choque circulatorio de varias etiologías. Todos estos estados patológicos se caracterizan por la disrupción del riego sanguíneo normal que se traduce en una oxigenación insuficiente de los tejidos. La reoxigenación, por ejemplo la reperfusión, es el tratamiento empleado en último extremo para restablecer la oxigenación normal de los tejidos. Sin embargo, la ausencia de oxígeno y de los nutrientes de la sangre crea una situación, en la que el restablecimiento de la circulación provoca un daño todavía mayor a los tejidos. El daño de la lesión por reperfusión se debe en parte a la respuesta inflamatoria de los tejidos dañados. Los leucocitos, transportados a la zona por la sangre recién llegada, liberan un gran número de factores inflamatorios, por ejemplo las interleucinas, así como radicales libres, en respuesta a la lesión del tejido. El restablecimiento del riego sanguíneo reintroduce oxígeno en las células, lo que provoca daños en las proteínas celulares, el ADN y la membrana plasmática.

El preacondicionado isquémico remoto (RIPC) representa una estrategia para potenciar la capacidad protectora endógena del organismo contra la lesión provocada por la isquemia y la reperfusión. Con él se describe el fenómeno intrigante en el que la isquemia y reperfusión transitoria no letal de un órgano o tejido confiere resistencia al siguiente episodio de lesión por isquemia-reperfusión "letal" en un tejido u órgano remoto. El mecanismo real, que hace que la isquemia y reperfusión transitoria de un órgano o tejido confiera protección, es actualmente desconocido, a pesar de las diversas hipótesis que se han propuesto.

La hipótesis humoral propone que la sustancia endógena (tal como adenosina, bradiquinina, opioides, CGRP, endocannabinoides, la angiotensina I y otros factores humorales todavía no identificados), generada en el órgano o tejido remoto, penetra en el torrente circulatorio y activa su receptor correspondiente en el tejido diana, reclutando de este modo diversos mecanismos intracelulares de cardioprotección, que intervienen en el preacondicionado isquémico.

Los datos recientes indican que los endocannabinoides y sus receptores, en particular el CB2, pueden intervenir en el preacondicionado y contribuir a prevenir la lesión por reperfusión regulando a la baja la respuesta inflamatoria (Pacher, P. et al., Br. J. Pharmacol. 153(2), 252-62, 2008). De modo específico, en los estudios recientes empleando agonistas herramienta CB2 se ha demostrado la eficacia de esta estrategia para reducir la lesión de I/R en el corazón (Defer, N. et al., Faseb. J. 23(7), 2120-30, 2009), el cerebro (Zhang, M. et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 27(7), 1387-96, 2007), el hígado (Batkai, S. et al., Faseb. J. 21(8), 1788-800, 2007) y los riñones (Feizi, A. et al., Exp. Toxicol. Pathol. 60(4-5), 405-10, 2008).

Además, durante los últimos años, un acervo creciente de obras técnicas indica que el CB2 puede ser también interesante para una situación subcrónica y crónica. Se ha constatado que la regulación al alza específica del CB1 y del CB2 está asociada en modelos animales de enfermedades crónicas relacionadas con la fibrosis (Garcia-Gonzalez, E. et al., Rheumatology (Oxford) 48(9), 1050-6, 2009; Yang, Y.Y. et al., Liver Int. 29(5), 678-85, 2009) con la expresión relevante del CB2 en los miofibroblastos, las células responsables de la progresión de la fibrosis.

De hecho, se ha demostrado que la activación del receptor CB2 mediante un agonista selectivo del CB2 produce un efecto antifibrótico en la esclerosis sistémica difusa (Garcia-Gonzalez, E. et al., Rheumatology (Oxford) 48(9), 1050-6, 2009) y el receptor CB2 se ha convertido en una diana crítica en los ensayos experimentales de fibrosis dérmica (Akhmetshina, A. et al., Arthritis Rheum. 60(4), 1129-36, 2009) y en la patofisiología del hígado, incluidas las fibrogénesis asociadas con las enfermedades hepáticas crónicas (Lotersztajn, S. et al., Gastroenterol. Clin. Biol. 31(3), 255-8, 2007; Mallat, A. et al., Expert Opin. Ther. Targets 11(3), 403-9, 2007; Lotersztajn, S. et al., Br. J. Pharmacol. 153(2), 286-9, 2008). Puede obtenerse información de fondo adicional en el documento WO 2008/040649.

Los compuestos de la invención se unen y modulan al receptor CB2 y tienen una actividad menor con el receptor CB1.

- 5 En la presente descripción, el término “alquilo”, solo o en combinación, significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono, en particular un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono y más en particular un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, en particular, metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo, más en particular, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo e isopentilo. Los ejemplos particulares de alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo e isobutilo.
- 10 El término “cicloalquilo”, solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y en particular un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los restos “cicloalquilo” particulares son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Son ejemplos particulares el ciclopropilo y el ciclobutilo.
- 15 El término “alcoxi”, solo o en combinación, significa un resto de la fórmula alquil-O-, en la que el término “alquilo” tiene el significado definido previamente, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi, en particular metoxi y etoxi.
- 20 El término “feniloxi”, solo o en combinación, significa un grupo fenil-O-.
- 25 El término “oxi”, solo o en combinación, significa el grupo -O-.
- Los términos “halógeno” o “halo”, solos o en combinación, significan flúor, cloro, bromo o yodo y en particular flúor, cloro o bromo, más en particular flúor y cloro. El término “halógeno”, en combinación con otro grupo, indica la sustitución de dicho grupo con al menos un halógeno, en particular la sustitución con 1-5 halógenos, en particular 1-3 halógenos. Los halógenos particulares son flúor y cloro.
- 30 El término “haloalquilo”, solo o en combinación, indica un resto alquilo sustituido con al menos un halógeno, en particular sustituido de una a cinco veces con halógeno, en particular de una a tres veces con halógeno. Un “haloalquilo” particular es trifluormetilo.
- 35 El término “haloalcoxi”, solo o en combinación, indica un resto alcoxi sustituido con al menos un halógeno, en particular sustituido de una a cinco veces con halógeno, en particular de una a tres veces con halógeno. Un “haloalcoxi” particular es trifluormetoxi.
- Los términos “hidroxilo” e “hidroxi”, solos o en combinación, significan el grupo -OH.
- 40 El término “carbonilo”, solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.
- El término “carboxi” o “carboxilo”, solo o en combinación, significa el grupo -COOH.
- 45 El término “amino”, solo o en combinación, significa un resto de amina primaria (-NH₂), un resto de amina secundaria (-NH-) o un resto amina terciaria (-N-).
- 50 La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” indica aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables desde el punto de vista biológico o en cualquier otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, en particular ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación: las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. Los compuestos de fórmula (I) pueden estar también presentes en forma de zwitteriones. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas de los compuestos de fórmula (I) son las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico.
- 55 “Ésteres farmacéuticamente aceptables” indica que el compuesto de fórmula (I) puede derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados, que son capaces de convertirse de nuevo *in vivo* en el compuesto original. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen los derivados ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, por ejemplo los ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometo y ésteres de pivaloiloximetilo. Se incluye además en el alcance de esta invención cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir de nuevo *in vivo* los
- 60
- 65

compuestos originales de fórmula (I).

Si uno de los materiales de partida o de los compuestos de fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales, que no son estables o que son reactivos en las condiciones aplicadas en una o más etapas de reacción, entonces pueden introducirse grupos protectores adecuados (descritos por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 3ª ed., 1999, Wiley, Nueva York) antes de efectuar la etapa crítica, aplicando para ello métodos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior de la síntesis, aplicando para ello métodos convencionales ya descritos en la bibliografía técnica. Los ejemplos de grupos protectores son *tert*-butoxi-carbonilo (Boc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y *p*-metoxibenciloxicarbonilo (Moz).

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

El término "átomo de carbono asimétrico" significa un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración "R" o "S".

La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I), en donde:

R¹ es halofenilo o cicloalquilalcoxi;

R² es cicloalquilo, azetidino o difluorazetidino;

uno de R³ y R⁴ es hidrógeno y el otro es -(CR⁵R⁶)-R⁷;

o R² es cicloalquilo y R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperidino;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo y fenilalquilo;

o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

R⁷ es ciano, carboxi, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-alcoxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, tiazolilo, alquiltiazolilo, piridinilo, alquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, alcoxycarbonilo, dialquilaminocarbonilo, metanosulfonil-alquilo, 2-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-alquilo, 2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2-(2-metil-2H-[1,2,4]tri-azol-3-il)-alquilo, 2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-on-5-ilo, 2-(2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-on-5-il)-alquilo, fenilo, fenilalquilo, piridinilalquilo, pirazolilo, pirazolilalquilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, 2-([1,2,4]triazol-1-il)-alquilo, alquilaminocarbonilalquilo, hidroxialquilaminocarbonilo o hidroxialquilaminocarbonilalquilo;

con la condición de que si R² es azetidino o difluorazetidino y R⁷ es hidroxialquilo, haloalquilo, tiazolilo, piridinilo, 2-([1,2,4]oxadiazol-5-il)-alquilo, piridinilalquilo, pirazolilalquilo, 2-([1,2,4]triazol-1-il)-alquilo, aminocarbonilo o alcoxycarbonilo, entonces uno de R⁵ y R⁶ sea cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo y el otro sea hidrógeno o alquilo;

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención se refiere en particular a los siguientes:

un compuesto de fórmula (I), en donde R¹ es cicloalquilalcoxi;

un compuesto de fórmula (I), en donde R¹ es ciclopropilmetoxi;

un compuesto de fórmula (I), en donde R² es cicloalquilo o difluorazetidino;

un compuesto de fórmula (I), en donde R² es ciclopropilo o difluorazetidino;

un compuesto de fórmula (I), en donde R² es cicloalquilo, en particular ciclopropilo, y R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidino o piperidinilamina;

un compuesto de fórmula (I), en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilalquilo;

- un compuesto de fórmula (I), en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, etilo, *tert*-butilo, isobutilo y ciclopropilmetilo;
- 5 un compuesto de fórmula (I), en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo;
- un compuesto de fórmula (I), en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, etilo, *tert*-butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo;
- 10 un compuesto de fórmula (I), en donde R⁵ y R⁶ son ambos alquilo al mismo tiempo, en particular ambos metilo al mismo tiempo;
- un compuesto de fórmula (I), en donde uno de R⁵ y R⁶ es alquilo y el otro es cicloalquilo o cicloalquilalquilo;
- 15 un compuesto de fórmula (I), en donde uno de R⁵ y R⁶ es metilo y el otro es ciclopropilo o ciclopropilmetilo;
- un compuesto de fórmula (I), en donde uno de R⁵ y R⁶ se selecciona entre etilo, *tert*-butilo, isobutilo y ciclopropilmetilo y el otro es hidrógeno o etilo;
- 20 un compuesto de fórmula (I), en donde uno de R⁵ y R⁶ se selecciona entre etilo, *tert*-butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo y el otro es hidrógeno o etilo;
- un compuesto de fórmula (I), en donde R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclobutilo, ciclohexilo u oxetanilo, en particular ciclobutilo o ciclohexilo;
- 25 un compuesto de fórmula (I), en donde R⁷ es ciano, carboxi, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, tiazolilo, alquiltiazolilo, piridinilo, alquil-aminocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcocixarbonilo, 5-metil-tiazol-2-ilo, aminocarbonilalquilo o fenilalquilo;
- 30 un compuesto de fórmula (I), en donde R⁷ es alcoxialquilo, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcocixarbonilo, 5-metil-tiazol-2-ilo, aminocarbonilalquilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, hidroxialquilo o fenilalquilo;
- un compuesto de fórmula (I), en donde R⁷ es metoxicarbonilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, 5-metil-tiazol-2-ilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, aminocarbonilmetilo, hidroximetilo, metoxietilo o feniletilo;
- 35 un compuesto de fórmula (I), en donde R⁷ es ciano, carboxi, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, tiazolilo, alquiltiazolilo, piridinilo, alquil-aminocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo;
- 40 un compuesto de fórmula (I), en donde R⁷ es ciano, carboxi, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, tiazolilo, metiltiazolilo, piridinilo, metilaminocarbonilo, hidroximetilo, hidroxipropilo, metoxialquilo, aminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo;
- un compuesto de fórmula (I), en donde R⁷ es alcoxialquilo, aminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo;
- 45 un compuesto de fórmula (I), en donde R⁷ es metoxicarbonilo, aminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo;
- un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:
- 50 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico;
- (ciano-dimetil-metil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico;
- 55 [1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclobutil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 60 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-azetidín-1-il-6-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico;
- 65 piperidin-1-ilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico;

- 5 ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 5 [1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclobutil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- (3-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 10 (1-hidroximetil-ciclobutil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- [1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclobutil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 15 (1-hidroximetil-1-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 20 ((S)-carbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 25 ((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- piperidin-1-ilamida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 30 (1-hidroximetil-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciclopropil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-carbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 40 (S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-3,3-dimetil-butirato de metilo;
- ((S)-2-ciclopropil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 45 ((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-3-metil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 50 ((S)-1-dimetilcarbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 55 2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de metilo;
- ((S)-2-ciclopropil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 60 ((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-3-metil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 65

- 5 ((S)-1-dimetilcarbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 5 (S)-3-ciclopropil-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-propionato de metilo;
- (S)-3-ciclopropil-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo;
- 10 ((S)-1-carbamoil-2-fenil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-((S)-1-carbamoil-2-fenil-etil)-amida del ácido carboxílico;
- 15 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- [(S)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 20 [(R)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-[(S)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido carboxílico;
- 25 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-[(R)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido carboxílico;
- ácido (S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-3,3-dimetil-butírico;
- 30 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 35 ((S)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- ((R)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 40 ((S)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 45 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- ((R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 50 ((S)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(4-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 55 [1-metil-1-(4-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 60 [(R)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 65 [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

((S)-1-carbamoil-1-fenil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

5 [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

[1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico; y

10 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico.

La invención se refiere también en particular a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:

15 [(S)-carbamoil-(4-fluor-fenil)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;

20 [(S)-carbamoil-(4-fluor-fenil)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;

25 (S)-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoato de metilo;

[(S)-3-metil-1-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-butil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

30 [(S)-carbamoil-(4-cloro-fenil)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

(4-hidroxi-1,1-dimetil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;

35 (1,1-dimetil-3-piridin-4-il-propil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;

[1,1-dimetil-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;

40 (1,1-dimetil-3-piridin-4-il-butil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;

1-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxilato de metilo;

[1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;

45 [1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

((S)-1-carbamoilmetil-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;

50 ((S)-1-carbamoilmetil-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

55 [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (+)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

[2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (-)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

60 2-ciclopropil-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo;

((1R,2S)-rel-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido (+)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

cis-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido (-)-5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;

65 cis-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido (+)-5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;

- (3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- (3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 5 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (+)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 10 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (-)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- (1-carbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- (1-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 15 (1-hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- (1-dimetilcarbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 20 (1-dimetilcarbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- (5-cloro-tiofen-2-il)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 25 (1-hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- (3-metoxi-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- (2-ciclobutil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 30 (2-ciclobutil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 35 (2-ciclobutil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- (3-metoxi-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 40 (1-ciclobutilmetil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- (1-carbamoil-2-ciclobutil-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 45 (1,1-dimetil-3-fenil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- (2-ciclobutil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- (1-carbamoil-2-ciclobutil-etil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciclobutilmetil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- (2-carbamoil-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico; y
- 55 (2-carbamoil-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico.
- La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:
- 60 (S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-3,3-dimetil-butirato de metilo;
- ((S)-1-dimetilcarbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 65 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;

2-[[5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo; y

(S)-3-ciclopropil-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo.

5

La invención se refiere también en particular a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:

(S)-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoato de metilo;

10

[1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

15

[2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (-)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

2-ciclopropil-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo;

20

(3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

(1-hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

(3-metoxi-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

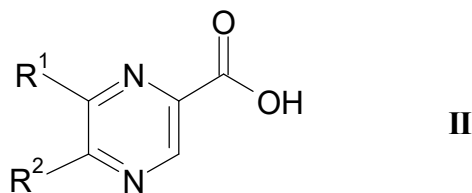
25

(1-ciclobutilmetil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico; y

(1,1-dimetil-3-fenil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico.

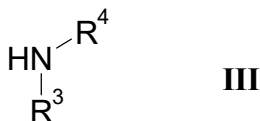
30

Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por un proceso que consiste en acoplar un compuesto de fórmula II



35

en donde R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente, con una amina de fórmula III



40

en donde R³ y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente, por métodos de acoplamiento de amida ya conocidos en la técnica, por ejemplo, con intervención de un agente que facilite el acoplamiento de amida, en condiciones básicas, y, si se desea, convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

Los compuestos de las fórmulas III o II pueden contener grupos funcionales, que podrían interferir en los procedimientos de acoplamiento descritos en la etapa de acoplamiento de amida (de II a I). En este caso se entiende que los compuestos III o II deberán protegerse de manera adecuada por métodos conocidos en la técnica antes de llevar a cabo el procedimiento de acoplamiento de amida y se necesita desproteger los compuestos después de la etapa de acoplamiento mediante métodos conocidos en la técnica para obtener compuestos de fórmula (I).

50

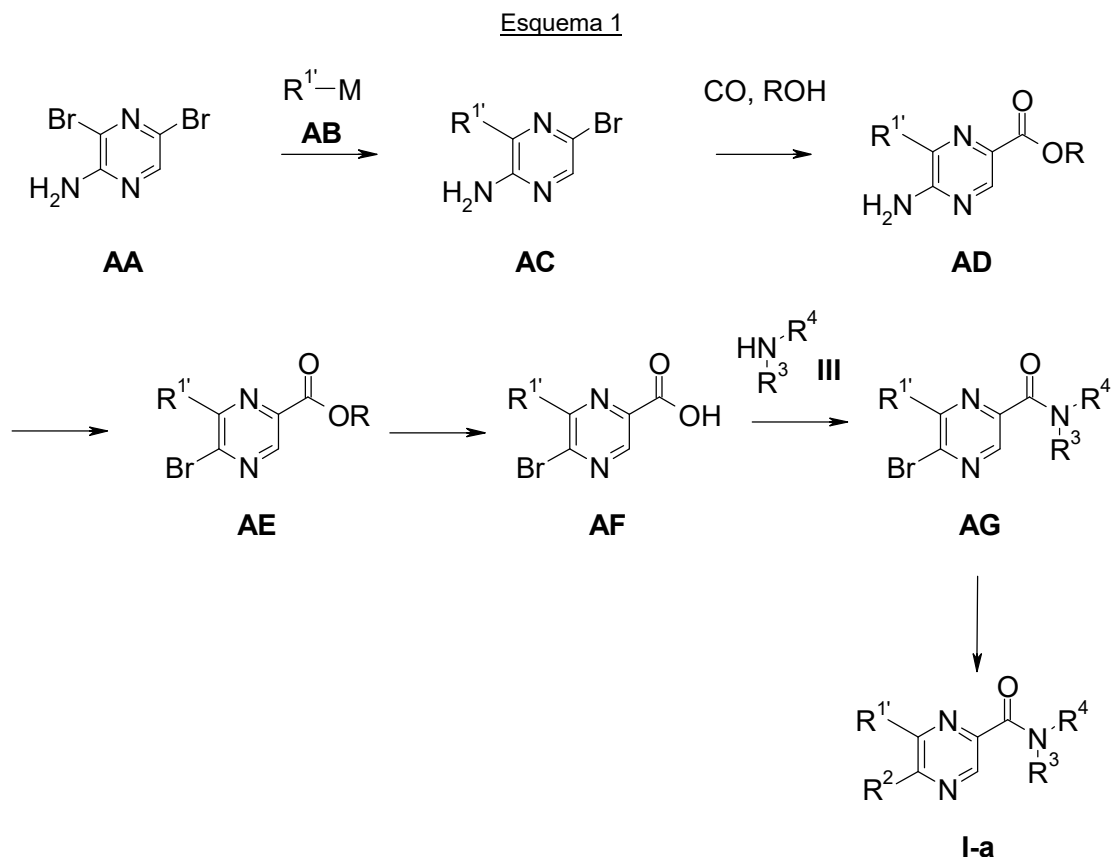
Los agentes de acoplamiento para la reacción de los compuestos de la fórmula II con las aminas de la fórmula III son, por ejemplo, N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-di-ciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), o hexafluorofosfato de O-benzo-triazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU). Los agentes de

55

acoplamiento particulares son TBTU y HATU. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, N-metilmorfolina y en particular diisopropiletilamina. Los métodos alternativos ya conocidos en la técnica pueden comenzar obteniendo el cloruro de ácido a partir del compuesto II y acoplándolo a una amina de fórmula III en presencia de una base adecuada.

5 La síntesis de los compuestos con la estructura general (I) puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con los esquemas siguientes. A menos que se indique otra cosa, R¹ a R⁴ son como se han definido anteriormente.

10 De acuerdo con el procedimiento del esquema 1, puede utilizarse el compuesto AA (3,5-dibromo-2-pirazinamina, CAN 24241-18-7) como material de partida para la síntesis de los compuestos I-a, en los que R¹ es halofenilo (R¹ es halofenilo).



15 El compuesto AC puede obtenerse a partir del AA por condensación de un compuesto aril-metálico debidamente sustituido de la fórmula AB, en particular un ácido arilborónico o un arilboronato en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en particular el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una base, tal como trietilamina, fosfato potásico, y en particular carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, y en particular dimetoxietano, a una temperatura comprendida desde temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla de disolventes.

20 Los compuestos de la fórmula general AD pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general AC por una carbonilación catalizada con paladio (II), en particular por acetato de paladio (II), en presencia de una base adecuada, tal como una base de amina terciaria, en particular trietilamina, en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol, en particular metanol.

25 Los compuestos de fórmula general AE pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general AD por reacción con agentes nitrosantes, tales como con un nitrito metálico o un nitrito orgánico, más en particular el nitrito de isoamilo, en presencia de una fuente de bromuro, tal como ácido bromhídrico o más en particular el trimetilbromosilano, en un disolvente adecuado, tal como un hidrocarburo halogenado, más en particular el dibromometano.

30 La saponificación del éster de fórmula general AE por métodos de sobra conocidos por los expertos en la materia, usando, por ejemplo, LiOH, NaOH o KOH acuosos, en tetrahidrofurano / etanol u otros disolventes adecuados, a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado, permite obtener un ácido de fórmula general AF.

El compuesto AG puede obtenerse a partir del AF y la amina correspondiente de fórmula III por reacciones adecuadas de formación del enlace de amida. Estas reacciones son bien conocidas en la técnica. Pueden emplearse, por ejemplo, reactivos de acoplamiento, tal como N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]-piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxí-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y hexafluorofosfato de O-benzo-triazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) para realizar dicha transformación. Los métodos alternativos ya conocidos en la técnica pueden comenzar con la obtención del cloruro de ácido a partir del compuesto AF y el acoplamiento con una amina de fórmula III en presencia de una base adecuada. Un método conveniente consiste, por ejemplo, en emplear la 1-cloro-N,N,2-trimetilpropanilamina y una base, por ejemplo, la N-etil-N-isopropilpropano-2-amina (DIEA), en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, a temperatura ambiente.

Las aminas III, que están disponibles comercialmente o están descritas en la bibliografía, pueden sintetizarse por un experto en la materia u obtenerse tal como se describe en la parte experimental.

Los compuestos I-a, en los que R² es cicloalquilo, pueden obtenerse a partir de los compuestos AG acoplando un compuesto cicloalquil- o cicloalquenil-metal debidamente sustituido, en particular un compuesto ciclopropil-metal, por ejemplo cloruro de ciclopropil-cinc (II), o ácido ciclopropilborónico o una sal de trifluor-borato de ciclopropilo con el compuesto AG en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio, por ejemplo tetrakis-(trifenil-fosfina)paladio o dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)-paladio (II) o acetato de paladio (II) en un disolvente inerte, tal como THF o tolueno, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Los expertos en la materia podrán apreciar que para que comience la reacción de acoplamiento de un compuesto cicloalquil- o cicloalquenil-boro es necesaria la adición de una base adecuada, por ejemplo fosfato potásico. En el caso en el que el experto en la materia elija acoplarlos con un compuesto cicloalquenil-metálico, por ejemplo los cicloalquenilboronatos, los compuestos I-a podrán obtenerse solamente después de una etapa adicional de hidrogenación, por ejemplo por hidrogenación con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo paladio sobre carbono, en un disolvente inerte, por ejemplo etanol, aplicando temperaturas y condiciones adecuadas, en particular a temperatura ambiente y presión atmosférica.

Los compuestos I-a, en donde R² es azetidínico o difluorazetidínico pueden obtenerse a partir de los compuestos AG haciendo reaccionar la azetidina correspondiente en presencia de una base, en particular DBU o trietilamina, en un disolvente inerte, en particular DMSO o dioxano, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 45°C.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmula III, contiene uno o varios grupos funcionales, que no son estables o que son reactivos en las condiciones de una o varias etapas de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores (P) adecuados (descritos por ejemplo en T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. Nueva York, 1999, 3ª edición) antes de efectuar la etapa crítica, aplicando para ello métodos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior de la síntesis, usando métodos convencionales conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de fórmula III contienen centros quirales, las piridinas de la fórmula I-a podrán obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, por ejemplo, HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse por ejemplo en sus antípodas mediante la obtención de sales diastereoméricas y cristalización o separación de las mismas en sus antípodas por métodos cromatográficos específicos, empleando un adsorbente quiral o un eluyente quiral.

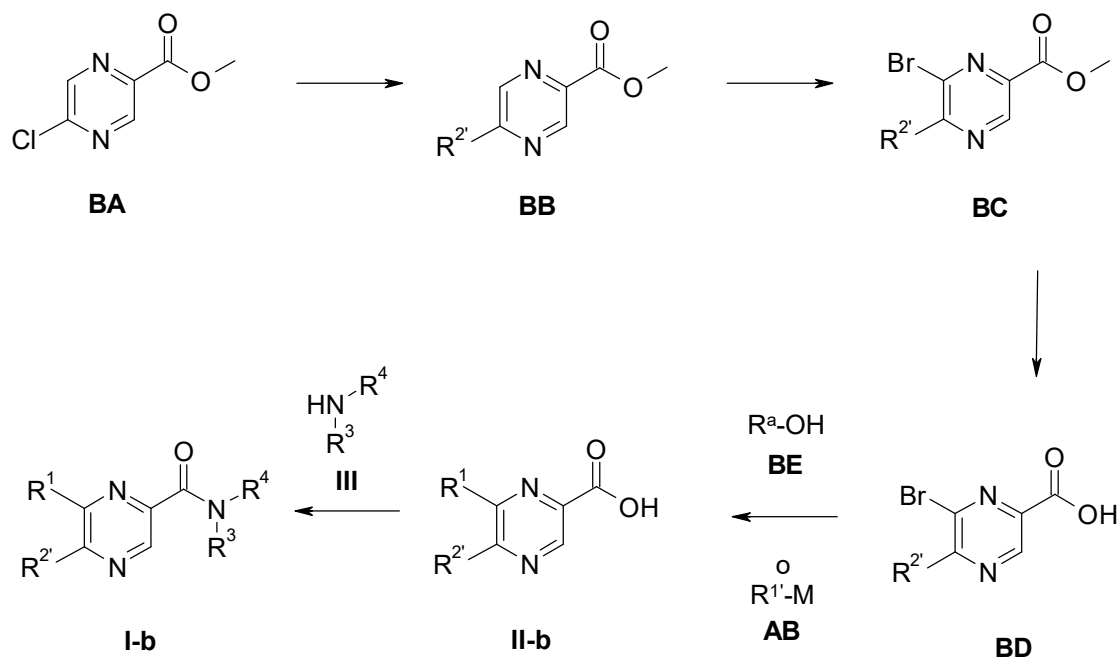
Con arreglo al procedimiento del esquema 2 puede utilizarse el compuesto BA (5-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo, CAN 33332-25-1) como material de partida para la síntesis de los compuestos I-b, en los que R² es azetidínico o difluorazetidínico (R² es azetidínico o difluorazetidínico). El compuesto BA es un producto comercial o un compuesto que los expertos pueden sintetizar del modo descrito en la bibliografía técnica.

El compuesto BB puede obtenerse a partir del BA por reacción con la azetidina correspondiente en presencia de una base, en particular trietilamina, en un disolvente inerte, en particular dioxano, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 45°C.

La conversión del compuesto BB en BC puede lograrse por bromación aromática electrófila en un disolvente adecuado, en particular por bromación con N-bromosuccinimida en cloroformo a una temperatura elevada, en particular a 60°C, o aplicando otras condiciones ya conocidas de la bibliografía técnica.

La saponificación del éster de la fórmula general BC por métodos que los expertos en la materia ya conocen, por ejemplo, empleando una solución acuosa de LiOH, NaOH o KOH en tetrahidrofurano / etanol o u otro disolvente adecuado, a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado, permite obtener el ácido de la fórmula general BD.

Esquema 2



5 Los compuestos BD pueden transformarse en los compuestos II-b, en los que R¹ es cicloalquilcoxi (R^a es cicloalquilalquilo), por reacción con un alcohol primario o secundario BE sustituido de manera adecuada, en presencia de una base, por ejemplo, hidróxido potásico, con o sin un disolvente inerte, por ejemplo DMSO, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, en particular a temperatura ambiente.

10 Como alternativa, el compuesto BD puede convertirse en un compuesto II-b, en donde R¹ es halofenilo (R¹ es halofenilo) por acoplamiento con un compuesto aril-metal sustituido de manera adecuada de la fórmula AB, en particular un ácido arilborónico o un arilboronato, en presencia de un catalizador adecuado y más en particular de complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno) y una base, en particular con carbonato potásico, en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida.

15 El compuesto II-b puede seguir transformándose en el compuesto I-b por acoplamiento con una amina de fórmula III por métodos de acoplamiento de amida conocidos en la técnica, como con la intervención de agentes que facilitan el acoplamiento de amida, en condiciones básicas. Para efectuar dicha transformación pueden utilizarse por ejemplo reactivos de acoplamiento como N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), N,N'-di-ciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]-piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y hexafluorofosfato de O-benzo-triazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU). Un método conveniente consiste en utilizar, por ejemplo, tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y una base, por ejemplo, N-etil-N-isopropilpropano-2-amina (DIEA), en un disolvente inerte, por ejemplo, dimetilformamida, a temperatura ambiente. Los métodos alternativos ya conocidos en la técnica pueden comenzar con la obtención del cloruro de ácido a partir del compuesto II-b y el acoplamiento con una amina de la fórmula III en presencia de una base adecuada.

20 Las aminas III, que están disponibles comercialmente o están descritas en la bibliografía, pueden sintetizarse por un experto en la materia u obtenerse tal como se describe en la parte experimental.

25 Si uno de los materiales de partida, los compuestos de la fórmulas BE o III, contiene uno o varios grupos funcionales, que no son estables o que son reactivos en las condiciones de una o varias etapas de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores (P) adecuados (descritos por ejemplo en T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. Nueva York, 1999, 3^a edición) antes de efectuar la etapa crítica, aplicando para ello métodos bien conocidos de química orgánica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior de la síntesis, aplicando para ello métodos ya conocidos en la técnica.

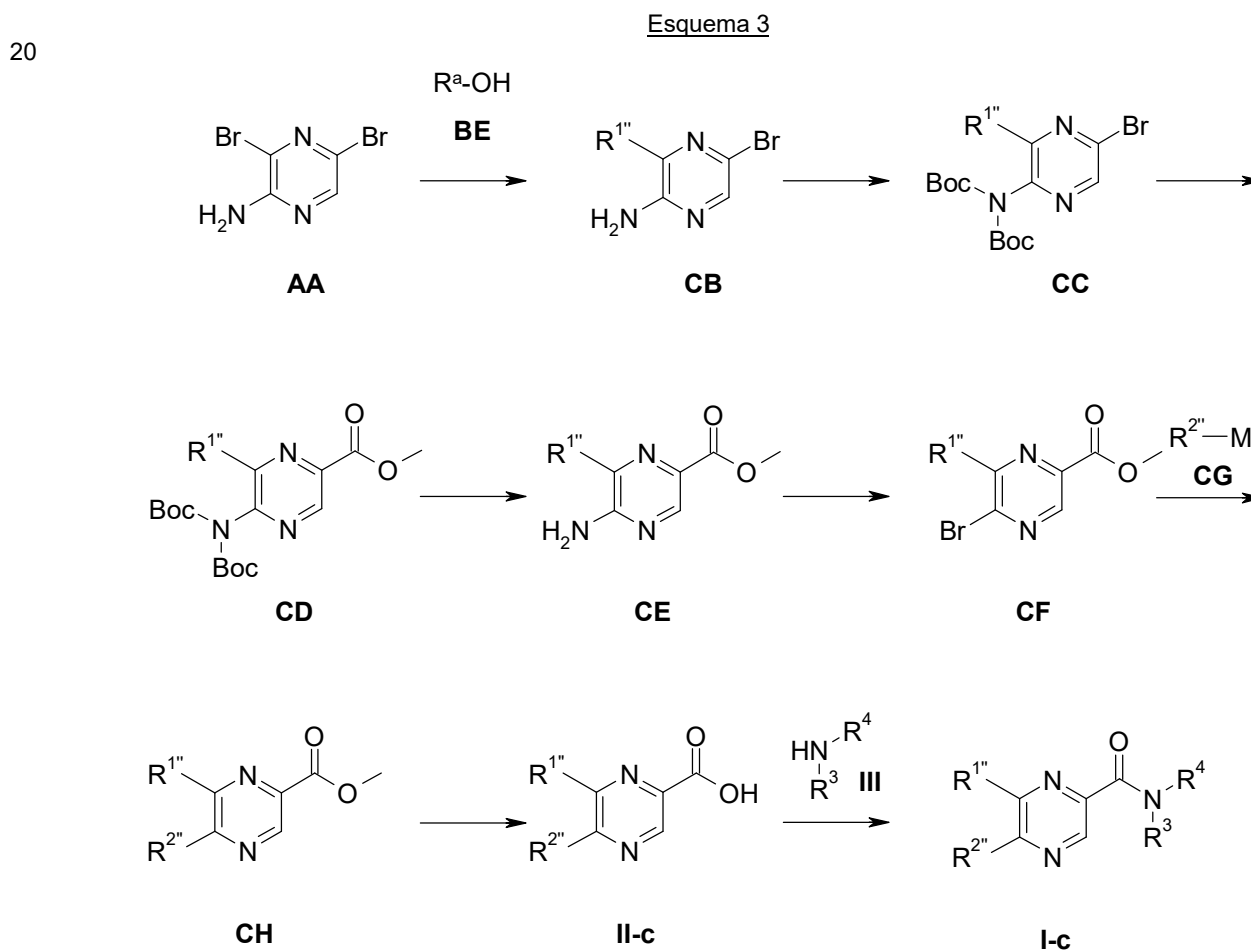
30 Si uno o varios compuestos de las fórmulas BE o III contienen centros quirales, las piridinas de la fórmula I-b podrán obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, por ejemplo HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse por ejemplo en sus antípodas mediante la obtención de sales diastereoméricas y cristalización o separación de las

mismas en sus antípodas por métodos cromatográficos específicos, empleando un adsorbente quiral o un eluyente quiral.

5 Con arreglo al procedimiento del esquema 3 puede utilizarse el compuesto AA (3,5-dibromo-2-pirazinamina, CAN 24241-18-7) como material de partida para la síntesis de los compuestos I-c, en los que R¹ es cicloalquilalcoxi (R^{1'} es cicloalquilalcoxi) y R² es cicloalquilo (R^{2'} es cicloalquilo).

10 El compuesto AA puede transformarse en compuestos CB, para compuestos donde R¹ es cicloalquilalcoxi (R^{1'} es cicloalquilalcoxi y R^a es cicloalquilalquilo) por reacción con un alcohol primario o secundario BE sustituido de manera adecuada, en presencia de una base, por ejemplo, hidruro sódico, con o sin un disolvente inerte, por ejemplo DMF, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, en particular a temperatura ambiente.

15 La protección con Boc de los compuestos de fórmula general CB mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, usando, por ejemplo, dicarbonato de di-*tert*-butilo en un disolvente inerte, en particular diclorometano en presencia de una cantidad catalítica de base, particularmente dimetilaminopiridina, da lugar a compuestos de fórmula general CC en caso de que se emplee un exceso de dicarbonato de di-*tert*-butilo en la reacción.



Los compuestos de la fórmula general CD pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general CC por una carbonilación catalizada con paladio (II), en particular con acetato de paladio (II), en presencia de una base adecuada, tal como una amina terciaria, en particular trietilamina, en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol, en particular metanol.

La solvolisis de los compuestos de la fórmula general CD protegidos con Boc, por métodos que los expertos en la materia ya conocen, por ejemplo, empleando un disolvente prótico, en particular metanol, a temperaturas elevadas, en particular temperatura de reflujo, permite obtener los compuestos de la fórmula general CE.

Los compuestos de la fórmula general CF pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general CE por reacción con agentes nitrosantes, por ejemplo, un nitrito metálico o un nitrito orgánico, más en particular nitrito de *tert*-butilo, en presencia de una fuente de bromuro, por ejemplo, ácido bromhídrico o más en particular

trimetilbromosilano, en un disolvente adecuado, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, más en particular dibromometano.

Los compuestos CH, en los que R² es cicloalquilo (R^{2''} es cicloalquilo), pueden obtenerse a partir de CF por condensación con un compuesto cicloalquil- o cicloalquenil-metal CG sustituido de manera adecuada, en particular ácido ciclopropilborónico o una sal ciclopropiltrifluor-borato, con CF en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (II), en presencia de ciclohexilfosfina, en un disolvente inerte, tal como tolueno, desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, en presencia de una base adecuada, por ejemplo fosfato potásico. En el caso de que el experto en la materia elija un compuesto de cicloalquenil-metal, por ejemplo los ésteres de ácido cicloalquenilborónico, los compuestos CH podrán obtenerse solamente después de una etapa adicional de hidrogenación, por ejemplo por hidrogenación con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo paladio sobre carbono, en un disolvente inerte, por ejemplo etanol, a temperaturas y presiones normales, en particular a temperatura ambiente y presión atmosférica.

La saponificación del éster de fórmula general CH por métodos que los expertos en la materia ya conocen, por ejemplo empleando una solución acuosa de LiOH, NaOH o KOH en tetrahidrofurano / etanol o u otro disolvente adecuado, a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado, permite obtener el ácido de fórmula general II-c.

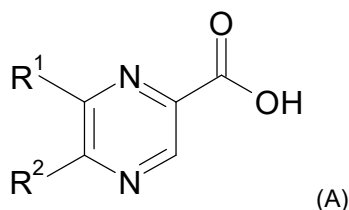
El compuesto II-c puede seguir transformándose en el compuesto I-c por acoplamiento con una amina de fórmula III mediante métodos de acoplamiento de amida ya conocidos en química orgánica, por ejemplo con la intervención de un agente de acoplamiento de amida, en condiciones básicas. Para efectuar dicha transformación, pueden emplearse los reactivos de acoplamiento, tales como N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), N,N'-di-ciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]-piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU). Un método conveniente consiste, por ejemplo, en utilizar hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) y una base, por ejemplo, N-etil-N-isopropilpropano-2-amina (DIEA), en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, a temperatura ambiente. Los métodos alternativos ya conocidos en la técnica comienzan con la obtención del cloruro de ácido a partir del compuesto II-c y acoplándolo con una amina de fórmula III en presencia de una base adecuada.

Las aminas III, que están disponibles comercialmente o están descritas en la bibliografía, pueden sintetizarse por un experto en la materia u obtenerse tal como se describe en la parte experimental.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas BE, CG o III, contiene uno o más grupos funcionales, que no son estables o que son reactivos en las condiciones aplicadas en una o más etapas de reacción, entonces pueden introducirse los grupos protectores (P) adecuados (descritos por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 3ª ed., 1999, Wiley, Nueva York) antes de efectuar la etapa crítica, aplicando para ello métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior de la síntesis, aplicando para ello métodos convencionales ya descritos en la bibliografía técnica.

Si uno o varios compuestos de las fórmulas BE, CG o III contienen centros quirales, las piridinas de fórmula I-b podrán obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, por ejemplo, HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse por ejemplo en sus antípodas mediante la obtención de sales diastereoméricas y cristalización o separación de las mismas en sus antípodas por métodos cromatográficos específicos, empleando un adsorbente quiral o un eluyente quiral.

La invención se refiere además a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que consiste en la reacción de un compuesto de fórmula (A)



con un compuesto de fórmula NHR³R⁴, un agente de acoplamiento para formar el enlace de amida y una base, en donde R¹ a R⁴ son como se han definido anteriormente.

- 5 Los ejemplos de agentes de acoplamiento para formar el enlace de amida son N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), N,N'-di-ciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]-piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU).
- 10 Los ejemplos de bases adecuadas son las aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletilamina o 4-(dimetilamino)-piridina.
- 10 La temperatura de reacción es por ejemplo temperatura ambiente.
- Un método conveniente consiste, por ejemplo, en utilizar HBTU y una base, por ejemplo, N-metilmorfolina, en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, a temperatura ambiente.
- 15 La invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) para su uso como sustancia terapéuticamente activa.
- La invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 20 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis del dolor, en particular del dolor crónico, aterosclerosis, regulación de masa ósea, inflamación, isquemia, lesión por reperfusión, fibrosis sistémica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, nefropatía crónica de aloinjerto, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, glomerulonefropatía, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis hepática o tumores.
- 25 La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de la isquemia, la lesión por reperfusión, la fibrosis hepática o la fibrosis renal, en particular, la isquemia o la lesión por reperfusión.
- 30 Otra realización de la invención proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos de uso de los compuestos de la invención para fabricar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo pueden formularse los compuestos de fórmula (I) mezclándolos a temperatura ambiente, a un pH adecuado y con el grado de pureza deseado con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los
- 35 receptores a las dosis y concentraciones empleadas para la forma de administración galénica. El pH de la formulación dependerá principalmente del uso concreto y la concentración del compuesto, pero se situará con preferencia entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. En un ejemplo, se formula un compuesto de fórmula (I) con un tampón acetato a pH 5. En otra realización, los compuestos de fórmula (I) son estériles. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo, en forma de composición sólida o amorfa, de formulación liofilizada o de solución acuosa.
- 40 Las composiciones se formulan, dosifican y administran de manera consistente con la buena práctica médica. Los factores a tomar en consideración en este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de actuación del agente, el método de administración, el régimen de administración y otros factores que los facultativos ya conocen.
- 45 Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, incluidas administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal y
- 50 subcutánea.
- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma adecuada, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, nebulizaciones, supositorios, geles, emulsiones, pastas, etc. Dichas composiciones pueden portar los componentes convencionales de los preparados farmacéuticos, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, cargas y otros agentes activos.
- 55 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los expertos en la técnica ya conocen los vehículos y excipientes idóneos, que se describen con detalle, por ejemplo en Ansel, Howard C. et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones pueden incluir además uno o varios tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, humectantes, lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes,
- 60 antioxidantes, agentes opacificantes, emolientes, adyuvantes de procesado, colorantes, edulcorantes, aromas, saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para conferir al fármaco (es decir, un compuesto de la presente
- 65

invención o composición farmacéutica del mismo) una forma de presentación elegante o para facilitar la fabricación del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

La invención se ilustra a continuación con los siguientes ejemplos.

5

Ejemplos

Abreviaturas

10 EM = espectrometría de masas; EI = ionización electrónica; ESI = electroespray; los datos de la RMN se expresan en partes por millón (δ) con respecto al patrón interno tetrametilsilano y se refieren a la señal fija del deuterio del disolvente de referencia (DMSO- d_6 , a menos que se indique otra cosa); las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hercios, p.f. = punto de fusión; p.eb. = punto de ebullición; DIEA = N-etil-N-isopropilpropano-2-amina; DBU = 1,8-diazabi-ciclo[5.4.0]undec-7-eno; DMF = dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetilo; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; HATU = hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]-piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (V); HBTU = hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio; HPLC = CL = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; m-CPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico; Rt = tiempo de retención; TBTU = tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio; TEMPO = radical 1-oxilo de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina; TBME = éter de metilo y *terc*-butilo; THF = tetrahidrofurano; TFA = ácido trifluoracético; CCF = cromatografía de capa fina; CAN = n.º de registro CAS.

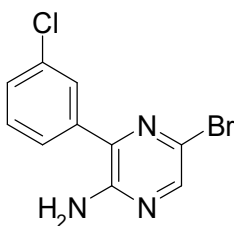
20

Ejemplo 1

[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico

25

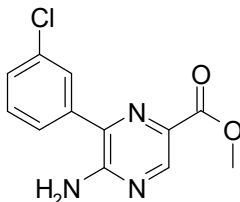
a) 5-bromo-3-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-ilamina



30 Se disuelve la 3,5-dibromo-2-pirazinamina (CAN 24241-18-7; 45,1 g, 0,178 moles) en dimetoxietano (450 ml). A esta solución se le añade el ácido 4-clorofenilborónico (27,8 g, 0,178 moles), el carbonato sódico (37,7 g, 0,356 moles) y el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (10,28 g, 0,009 moles). Se agita la mezcla a 110°C durante una noche y después se enfría a temperatura ambiente. Se añade una solución de ácido cítrico (al 10%, 200 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lavan sucesivamente las fases orgánicas con una solución de bicarbonato sódico (al 10%, 300 ml) y salmuera (200 ml); se reúnen, se tratan con carbón (3,8 g), se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. El compuesto del título se aísla (30,7 g, 61%) por cristalización de la solución concentrada; EM (EI): 285 (M+H).

35

b) 5-amino-6-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxilato de metilo

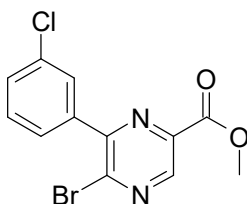


40

45 A una solución de la 5-bromo-3-(3-cloro-fenil)-pirazin-2-ilamina (5,1 g, 18 mmoles) en metanol (30 ml) se le añaden el PdCl₂·dppf·CH₂Cl₂ (0,51 g, 0,6 mmoles) y la trietilamina (5 ml) y se agita la mezcla con una presión de monóxido de carbono de 70 bares a 110°C durante 20 horas. Después de la expansión y enfriamiento se añaden una solución de ácido cítrico (al 10%, 150 ml) y acetato de etilo (300 ml) y se eliminan los sólidos por filtración. Se separa la fase orgánica, se agita durante 1 hora con carbón, se seca con Na₂SO₄ y, después de la filtración, se concentra. El compuesto del título se aísla (1,36 g, 27%) por cristalización de la solución concentrada; EM (EI): 263,9 (M+H).

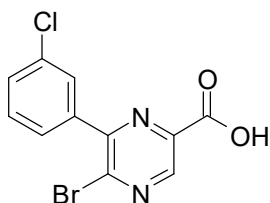
45

c) 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxilato de metilo



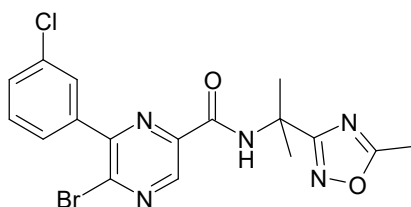
5 Se suspende el 5-amino-6-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (18,1 g, 61 mmoles) en dibromometano (190 ml). A esta suspensión se le añade el nitrito de isopentilo (8,8 g, 73 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade por goteo el bromotrimetilsilano (11,6 g, 73 mmoles) (reacción exotérmica) y se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se reparte la mezcla entre agua (190 ml) y acetato de etilo, se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía (550 g de gel de sílice, mezcla 1:1 de diclorometano y n-heptano), obteniéndose el producto deseado (11,3 g, 54%) en forma de sólido de color amarillo; EM (EI): 328,5 (M+H).

d) ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico



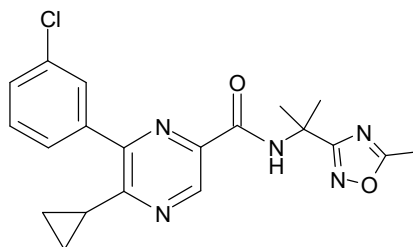
15 A una solución del 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (11,3 g, 35 mmoles) en THF (170 ml) se le añade el hidróxido de litio 1 M en agua (40 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añade una solución de ácido cítrico (al 10%, 90 ml), se separa la fase orgánica y se concentra al vacío. Se recristaliza el residuo en n-heptano, obteniéndose el compuesto del título (12,0 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido cristalino de color blanco; EM (ESI): 312,5 (M-H).

e) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico



25 Se suspende el ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico (0,200 g, 638 μmoles) en diclorometano (1 ml) y se le añade por goteo a temperatura ambiente la 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (98,0 mg, 97,0 μl, 734 μmoles). Después de agitar durante 30 min se añade por goteo la solución de color pardo a una solución del clorhidrato de la α,α,5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1240526-27-5; 142 mg, 797 μmoles) y la etildiisopropilamina (206 mg, 264 μl, 1,59 mmoles) en DMF (1 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y una solución 1 M de ácido cítrico; se seca la fase orgánica con MgSO₄; se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 al 50% en n-heptano), obteniéndose el producto deseado (126 mg, 45%) en forma de espuma de color blanco; EM (EI): 436,0 (M+H).

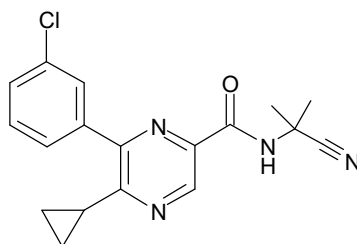
f) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico



5 Se disuelven la [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico (0,100 g, 229 μ moles) y el tetrakis-(trifenil-fosfina)paladio (13,2 mg, 11,4 μ moles) en THF (2,5 ml). Se añade por goteo a 0°C el bromuro de ciclopropilcinc (II) (0,5 M en THF, 1800 μ l, 900 μ moles) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas y a la temperatura de reflujo durante una noche. Se reparte la mezcla entre agua y acetato de etilo, se seca la fase orgánica con $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (10 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 al 40% en n-heptano), obteniéndose el producto deseado (24 mg, 26%) en forma de sólido de color blanco; EM (EI): 398,2 (M+H). Como producto secundario se aíslan 11 mg de la (ciano-dimetil-metil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 2).

15 Ejemplo 2

(ciano-dimetil-metil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico

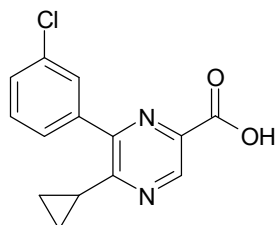


20 El compuesto del título se aísla como producto secundario durante la obtención del compuesto del ejemplo 1 (11 mg, 14%), en forma de sólido de color blanco; EM (EI): 341,1 (M+H).

25 Ejemplo 3

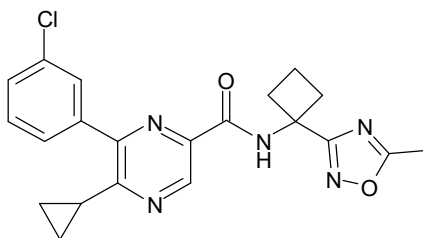
[1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclobutil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico

a) ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico



30 Se disuelven el ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 1d, 0,200 g, 638 μ moles) y el dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)-paladio (II) (22,2 mg, 31,9 μ moles) en THF (5 ml) y la 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (1 ml). Se añade por goteo a temperatura ambiente el bromuro de ciclopropilcinc (II) (0,5 M en THF, 3,83 ml, 1,91 mmoles) y se agita la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante 2 horas. Se añade más cantidad de bromuro de ciclopropilcinc (II) (0,5 M en THF, 1,91 ml, 957 μ moles) y se continúa la agitación a la temperatura de reflujo durante 2 horas más. Se reparte la mezcla entre agua y acetato de etilo, se seca la fase orgánica con $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía en fase inversa, obteniéndose el producto deseado (52 mg, 30%) en forma de aceite de color amarillo claro; EM (ESI): 273,2 (M-H).

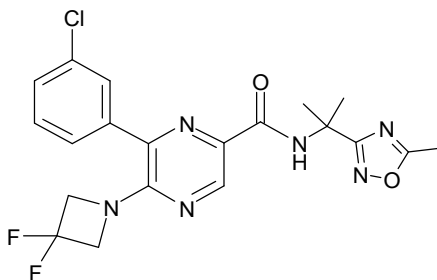
b) [1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclobutil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico



5 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1e, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico y el clorhidrato de la 1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclobutanamina (CAN 1170897-128-5) y se aísla (43 mg, 58%) en forma de sólido de color blanco; EM (EI): 410,2 (M+H).

10 Ejemplo 4

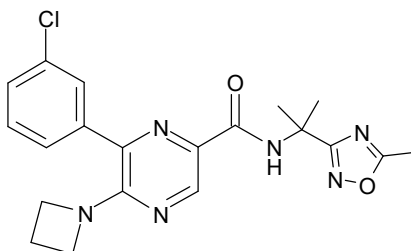
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluor-azetidina-1-il)-pirazina-2-carboxílico



15 Se añade la [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 1e, 0,075 g, 172 μ moles) a una solución que contiene el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina (77,9 mg, 601 μ moles) y el DBU (91,5 mg, 89,8 μ l, 601 μ moles) en DMSO (1 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se extrae con acetato de etilo y ácido cítrico al 10 %. Se seca la fase orgánica con $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía en fase inversa, obteniéndose el producto deseado (8 mg, 10%) en forma de aceite incoloro; EM (ESI): 449,1 (M+H).

25 Ejemplo 5

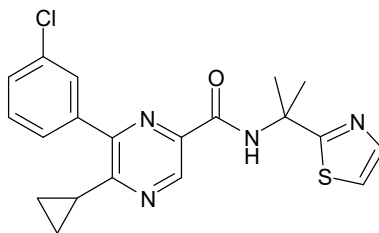
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-azetidina-1-il-6-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico



30 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 4, empleando como materiales de partida la [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-6-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 1 e) y la azetidina y se aísla (29 mg, 41%) en forma de aceite de color amarillo claro; EM (EI): 413,2 (M+H).

Ejemplo 6

(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico

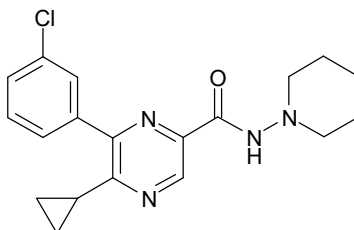


5

Se suspende la sal trietilamina del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico (1:1) (ejemplo 3 a, 0,077 g, 205 μ moles) en DMF (770 μ l). Se añaden el TBTU (78,9 mg, 246 μ moles), la DIEA (106 mg, 136 μ l) y el clorhidrato de la α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (43,9 mg, 246 μ moles) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y agua; se seca la fase orgánica con $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (10 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 al 50% en n-heptano), obteniéndose el producto deseado (48 mg, 59%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 94%, 399,1042 (M+H).

15 Ejemplo 7

piperidin-1-ilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico



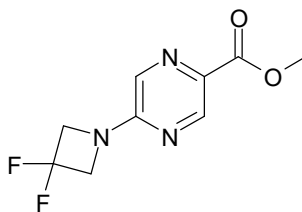
20

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 3a) y la 1-amino-piperidina y se aísla (29 mg, 40%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 357,1485 (M+H).

25 Ejemplo 8

((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

30 a) 5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxilato de metilo

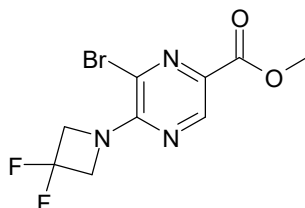


35

Se disuelve el 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo (CAN 33332-25-1; 15 g, 86,92 mmoles) en dioxano (100 ml). A esta solución se le añaden el clorhidrato de la 3,3-difluor-azetidina (CAN 288315-03-7; 13,51 g, 104,31 mmoles) y la trietilamina (31,3 ml, 226 mmoles). Se agita la mezcla a 45°C durante 22 horas y después se enfría a temperatura ambiente. Se añade una solución de salmuera (100 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lavan sucesivamente las fases orgánicas con una solución de bicarbonato sódico (al 10%, 300 ml) y salmuera (200 ml); se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (200 g de gel de sílice, acetato de etilo del 30 al 50% en hexano), obteniéndose el producto deseado (15 g, 75,3%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 98,6%, 230,4 (M+H).

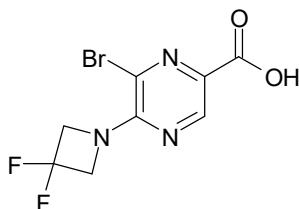
40

b) 6-bromo-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxilato de metilo



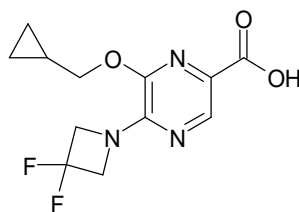
5 A una solución del 5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxilato de metilo (16,5 g, 72,05 mmoles) en cloroformo (200 ml) se le añade en porciones a 60°C la N-bromosuccinimida (25,64 g, 151,34 mmoles) y se agita la mezcla a 60°C durante 20 horas. Después de enfriar, se añade agua (400 ml), se separa la fase orgánica, se lava la fase orgánica sucesivamente con agua (200 ml) y salmuera (200 ml); se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (200 g de gel de sílice, acetato de etilo al 50%
10 en hexano), obteniéndose el producto deseado (17 g, 77,2%) en forma de sólido de color amarillo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 97,84%, 308,0 (M+H).

c) ácido 6-bromo-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



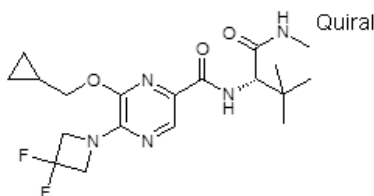
15 A una solución del 6-bromo-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxilato de metilo (6,0 g, 19,48 mmoles) en THF (20 ml) y H₂O (10 ml) se le añade el hidróxido de litio (1,06 g, 25,32 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se evapora el disolvente al vacío y se diluye el residuo con H₂O (30 ml). Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico (1 M, pH ~ 2-3) y se separa el sólido. Se tritura el sólido con tolueno (25 ml) y se seca al vacío, obteniéndose el compuesto del título (4,0 g, 70,17%) en forma de sólido cristalino de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 294,2 (M+H).

25 d) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



30 A una solución del ciclopropil-metanol (4,96 ml, 61,21 mmoles) en sulfóxido de dimetilo seco (90 ml) se le añade en porciones a temperatura ambiente el hidróxido potásico (5,89 g, 107,12 mmoles). A esta mezcla se le añade una solución del ácido 6-bromo-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (9,0 g, 30,61 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (10 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade agua (100 ml) y se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso (al 10%, pH~3-4), y se filtra el sólido. Se tritura el sólido con tolueno (50 ml) y se seca al vacío, obteniéndose el compuesto del título (8,0 g, 91,64%) en forma de sólido cristalino de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 286,2 (M+H).

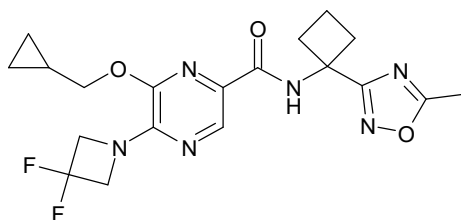
35 e) ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



Se suspende el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 0,1 g, 35 mmoles) en DMF (3 ml). Se añaden el HBTU (266,14 mg, 0,7 mmoles), la DIEA (0,31 ml, 1,75 mmoles) y la (S)-2-amino-3,3,N-trimetil-butiramida (CAN 89226-12-0, 52,82 mg, 0,42 mmoles) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y agua; se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por HPLC preparativa en fase inversa (Gemini-NX-C18, 5μ, 30x100 mm; acetonitrilo/amoníaco al 0,1% en agua), obteniéndose el producto deseado (15 mg, 10,39%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 96,48%, 412,6 (M+H).

Ejemplo 9

[1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclobutil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

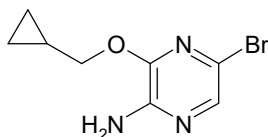


Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 8e, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la 1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclobutanamina (CAN 1170897-128-5, 64,42 mg, 0,42 mmoles) y se aísla (25 mg, 16,95%) en forma de sólido de color blanco mate; CL-EM (área del pico UV, ESI) 99,10%, 421,4 (M+H).

Ejemplo 10

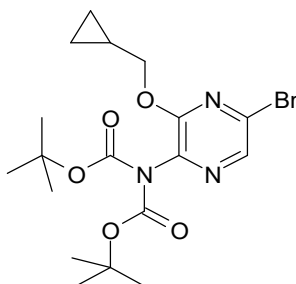
(3-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

a) 5-bromo-3-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-ilamina



A una solución del ciclopropil-metanol (16,47 ml, 205,62 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (200 ml) se le añade a 0°C el hidruro sódico (al 60% en aceite, 4,93 g, 205,62 mmoles) y se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas. A esta suspensión se le añade la 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina (20 g, 79,09 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (40 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se reparte la mezcla entre agua (300 ml) y acetato de etilo, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía (500 g de gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose el producto deseado (14 g, 72,52%) en forma de sólido de color amarillo; CL-EM (área del pico UV, ESI) 94,69%, 244,0 (M+H).

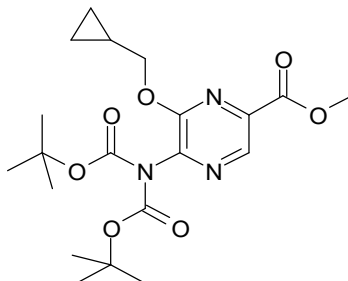
b) [5-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)pirazin-2-il]imido-dicarbonato de di-*terc*-butilo



A una solución de la 5-bromo-3-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-ilamina (30 g, 122,91 mmoles) en diclorometano (200 ml) se le añaden el dicarbonato de di-*terc*-butilo (67,7 ml, 307,26 mmoles) y la 4-dimetilaminopiridina (1,49 g, 12,29 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se reparte la mezcla entre agua (300 ml) y diclorometano, se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se

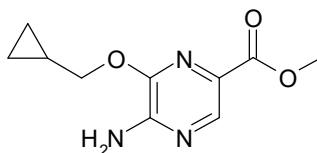
concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía (600 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 al 7% en hexano), obteniéndose el producto deseado (45 g, 82,77%) en forma de aceite de color amarillo; CL-EM (área del pico UV, ESI) 94,69%, 445,0 (M+H).

5 c) 5-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-(ciclopropil-metoxi)pirazina-2-carboxilato de metilo



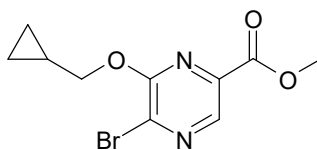
10 A una solución del [5-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)-pirazin-2-il]imido-dicarbonato de di-*tert*-butilo (20 g, 45,05 mmoles) en metanol (200 ml) se le añade el PdCl₂:dppf·CH₂Cl₂ (4,04 g, 4,95 mmoles) y la trietilamina (9,5 ml, 67,57 mmoles) y se agita la mezcla con una presión de monóxido de carbono de 32 bares a 80°C durante 5 horas. Después de la expansión y enfriamiento, se elimina el sólido por filtración. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera (300 ml), se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía (Combi-Flash, 120 g, acetato de etilo del 15 al 20% en hexano), obteniéndose el producto deseado (14 g, 73,68%) en forma de semi-sólido de color amarillo; CL-EM (área del pico UV, ESI) 96,14%, 424,4 (M+H).

15 d) 5-amino-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxilato de metilo



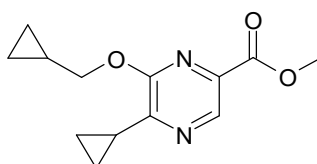
20 Se suspende el 5-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-(ciclopropilmetoxi)pirazina-2-carboxilato de metilo (15 g, 35,46 mmoles) en metanol (150 ml) y agua (225 ml) y se calienta la mezcla a 100°C durante 12 horas. Después de enfriar se forma un sólido de color blanco, que se filtra y se seca al vacío, obteniéndose el compuesto del título (5,7 g, 72,15%) en forma de sólido de color blanco mate; CL-EM (área del pico UV, ESI) 99,68%, 224,2 (M+H).

25 e) 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxilato de metilo



30 Se suspende el 5-amino-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxilato de metilo (10 g, 44,84 mmoles) en dibromometano (150 ml). A esta suspensión se le añaden a 0°C el bromuro de trimetilsililo (14,8 ml, 112,11 mmoles) y después el nitrito de *tert*-butilo (57,5 ml, 448,43 mmoles) y se agita la mezcla a esta temperatura durante 3 horas. Se reparte la mezcla entre agua (190 ml) y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera (200 ml), se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía (Combi-Flash, 80 g, acetato de etilo al 20% en hexano), obteniéndose el producto deseado (6,3 g, 46,6%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 90,68%, 287,2 (M+H).

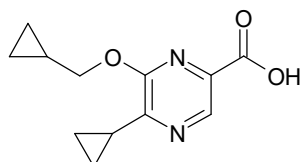
35 f) 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxilato de metilo



40

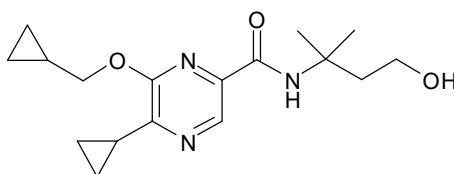
Se disuelven el 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxilato de metilo (5 g, 17,42 mmoles), el fosfato potásico tribásico (12,9 g, 60,98 mmoles) y el acetato de paladio (II) (389 mg, 1,74 μ moles) en tolueno (45 ml) y agua (5 ml) y se desgasifica la mezcla de reacción con argón durante 15 minutos. Se añaden el ácido ciclopropilborónico (2,9 g, 34,84 mmoles) y la triciclohexilfosfina (0,487 g, 1,74 mmoles) y se agita la mezcla de reacción a 60°C durante 16 horas. Se reparte la mezcla entre agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera (100 ml), se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía (Combi-Flash, 80 g, acetato de etilo del 10 al 15% en hexano), obteniéndose el producto deseado (2,6 g, 60,11%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 98,87%, 249,2 (M+H).

g) ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



A una solución del 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxilato de metilo (7 g, 28,23 mmoles) en THF (20 ml) y H₂O (10 ml) se le añade el hidróxido de litio (1,54 g, 26,69 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se concentra el disolvente al vacío y se diluye el residuo con H₂O (20 ml). Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico (1 M, pH~ 2-3) y se separa el sólido. Se tritura el sólido con tolueno (25 ml) y se seca al vacío, obteniéndose el compuesto del título (5,3 g, 86,6%) en forma de sólido cristalino de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 93,2%, 233,2 (M-H).

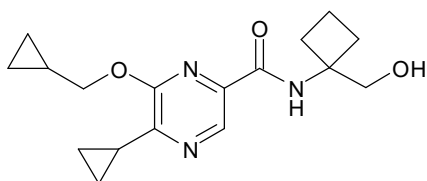
h) (3-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 8e, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 100 mg, 0,43 mmoles) y el 3-amino-3-metil-1-butanol (CAN 42514-50-1; 58,46 mg, 0,51 mmoles) y se aísla (15 mg, 10,9%) en forma de sólido de color blanco mate; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 320,4 (M+H).

Ejemplo 11

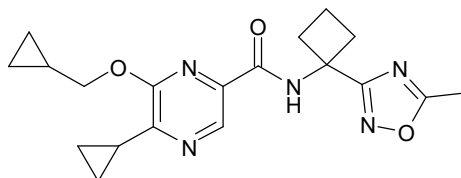
(1-hidroximetil-ciclobutil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 8e, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10 g, 100 mg, 0,43 mmoles) y el 1-amino-ciclobutano-metanol (CAN 180205-34-9, 66,02 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (50 mg, 36,86%) en forma de sólido de color blanco mate; CL-EM (área del pico UV, ESI) 97,56%, 318,4 (M+H).

Ejemplo 12

[1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclobutil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



5

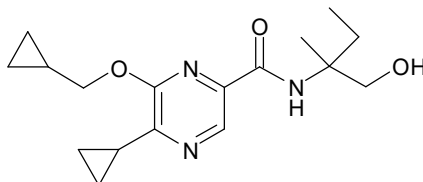
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 8e, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10 g, 100 mg, 0,43 mmoles) y la 1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclobutanamina (CAN 1170897-128-5, 98,07 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (50 mg, 31,67%) en forma de sólido de color blanco mate; CL-EM (área del pico UV, ESI) 99,91%, 370,0 (M+H).

10

Ejemplo 13

(1-hidroximetil-1-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

15



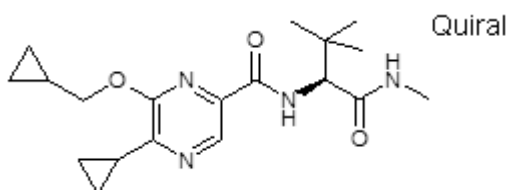
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 8e, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 100 mg, 0,43 mmoles) y el 2-amino-2-metil-1-butanol (CAN 10196-30-2, 64,74 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (12 mg, 8,79%) en forma de sólido de color blanco mate, CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 320,4 (M+H).

20

Ejemplo 14

((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

25



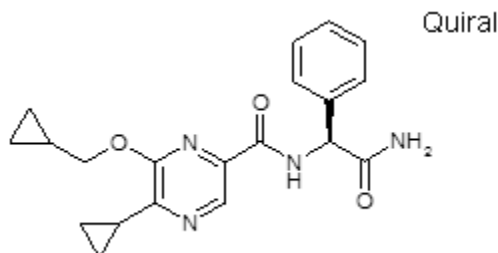
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 8e, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 100 mg, 0,43 mmoles) y la (S)-2-amino-3,3,N-trimetil-butiramida (CAN 89226-12-0, 106,7 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (45 mg, 29,4%) en forma de sólido de color blanco mate, CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 361,4 (M+H).

30

Ejemplo 15

((S)-carbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

35

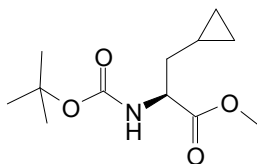


Se suspende el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 100 mg, 0,43 mmoles) en DMF (3 ml). Se añaden el TBTU (224,14 mg, 0,85 mmoles), la DIEA (0,31 ml, 2,24 mmoles) y la (α S)- α -amino-benceno-acetamida (CAN 6485-52-5, 51,2 mg, 0,51 mmoles) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y agua; se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por HPLC preparativa en fase inversa (Xbridge-C18, 5 μ , 19 x 250 mm, acetonitrilo/amoniaco al 0,1% en agua), obteniéndose el producto deseado (15 mg, 9,58%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 93,20%, 367,4 (M+H).

Ejemplo 16

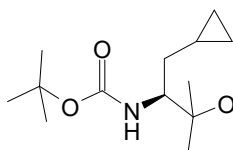
((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

a) (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropil-propanoato de metilo



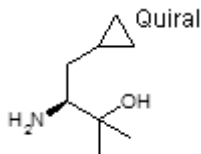
A una mezcla del ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil-amino)-3-ciclopropilpropanoico (CAN 89483-06-7, 6,792 g, 30 mmoles) y el K₂CO₃ (8,173 g, 59 mmoles) en DMF (100 ml) se le añade el MeI (10,37 g, 73 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después de filtrar se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el compuesto del título en forma de aceite de color amarillo (6,44 g, 89%); EM (EI): = 266,2 [M+Na]⁺.

b) (S)-1-ciclopropil-3-hidroxi-3-metilbutan-2-il-carbamato de *tert*-butilo



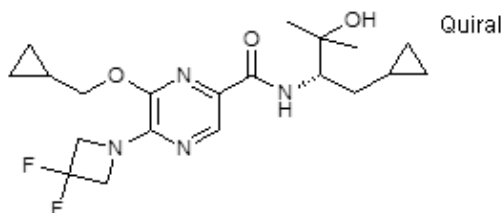
A una solución del (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoato de metilo (0,972 g, 4 mmoles) en THF (20 ml) se le añade a 0°C una solución del MeMgBr en éter de dietilo (3 M, 3,34 ml, 10 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 3 h. Después se trata con agua. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (20 ml) y salmuera (20 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml) otra vez, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (0,8 g, 82%); EM (EI): = 266,2 [M+Na]⁺.

c) (S)-3-amino-4-ciclopropil-2-metil-butan-2-ol



Se satura una solución del (S)-1-ciclopropil-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,8 g, 3 mmoles) en acetato de etilo con ácido clorhídrico (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después de diluir con agua (20 ml), se separan las fases y se lava la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml). Se ajusta esta con NaOH 1 N a un pH = 8~9 y se extrae con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran, obteniéndose el compuesto del título en forma de aceite de color amarillo (0,3 g, 64%); EM (EI): = 144,2 [M+Na]⁺.

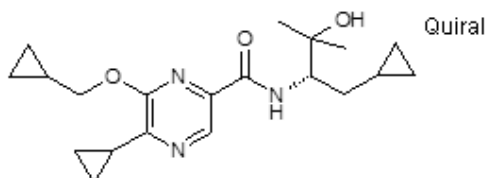
d) ((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



5 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y el (S)-3-amino-4-ciclopropil-2-metil-butan-2-ol (60,21 mg, 0,42 mmoles) y se aísla (50 mg, 34,72%) en forma de sólido de color blanco, CL-EM (área del pico UV, ESI) 96,42%, 410,8 (M+H).

10 Ejemplo 17

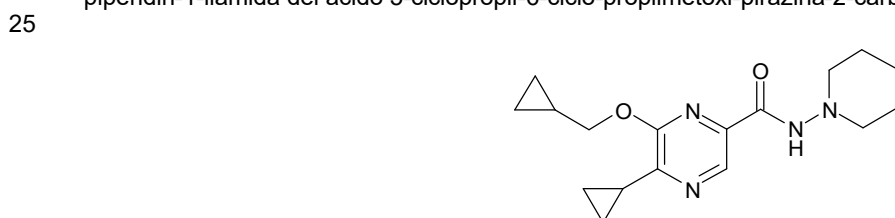
((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



15 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 100 mg, 0,43 mmoles) y el (S)-3-amino-4-ciclopropil-2-metil-butan-2-ol (87,83 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (20 mg, 13,03%) en forma de sólido de color blanco mate, CL-EM (área del pico UV, ESI) 98,68%, 360,8 (M+H).

20 Ejemplo 18

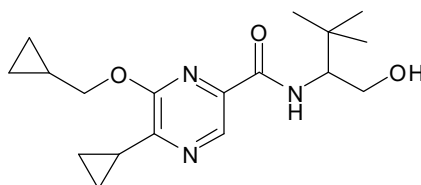
piperidín-1-ilamida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclo-propilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



25 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 100 mg, 0,43 mmoles) y la 1-amino-piperidina (CAN 2213-43-6; 76,9 mg, 0,51 mmoles) y se aísla (17 mg, 12,57%) en forma de sólido de color blanco; (área del pico UV, ESI) 100%, 316,6 (M+H).

30 Ejemplo 19

35 (1-hidroximetil-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



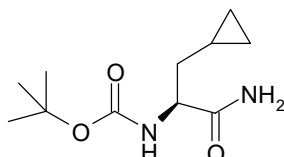
40 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 100 mg, 0,43 mmoles) y el 2-amino-3,3-dimetil-1-

butanol (CAN 3907-02-6, 74,8 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (40 mg, 28,16%) en forma de sólido pegajoso de color amarillo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 89,43%, 334,2 (M+H).

Ejemplo 20

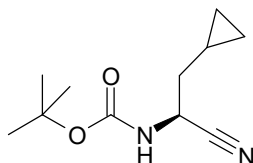
[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

a) (S)-1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



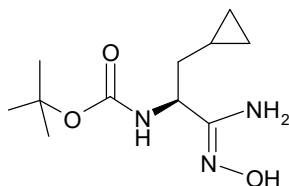
Se agita a temperatura ambiente durante 20 min una mezcla del ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoico (CAN 89483-06-7, 10 g, 44 mmoles), el dicarbonato de di-*tert*-butilo (CAN 24424-99-5, 14,28 g, 66 mmoles) y la piridina (2,4 ml) en acetonitrilo (200 ml). Se añade amoníaco (10 ml) por goteo durante 20 min. Se agita la mezcla de reacción resultante durante 4 h. Durante la eliminación de la mayor parte del disolvente a presión reducida precipita el producto, se filtra el sólido y se lava con acetonitrilo (20 ml). Se seca el sólido a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título (7,73 g, 78%) en forma de sólido de color blanco; EM (EI): 251,2 [M+Na]⁺.

b) (S)-1-ciano-2-ciclopropiletilcarbamato de *tert*-butilo



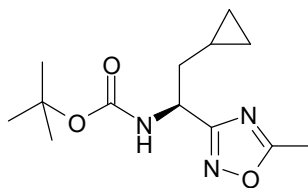
A una solución del (S)-1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (3,7 g, 16 mmoles) y la trietilamina (6,55 g, 65 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) se le añade por goteo a 0°C el anhídrido trifluoroacético (6,81 g, 32 mmoles). Se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agita durante 4 h. Se lava la mezcla con agua (150 ml), ácido cítrico (150 ml, 5 M) y salmuera (150 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el producto (3,31 g, 97%) en forma de sólido de color amarillo; EM (EI): 233,1 [M+Na]⁺.

c) (S, Z)-1-amino-3-ciclopropil-1-(hidroxiimino)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



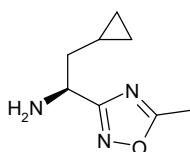
Se disuelve el carbonato potásico (2,18 g, 16 mmoles) en agua (8 ml) y se le añade el clorhidrato de la hidroxilamina (1,1 g, 16 mmoles). Se le añade una solución del (S)-1-ciano-2-ciclopropiletilcarbamato de *tert*-butilo (3,31 g, 16 mmoles) en etanol (24 ml) y se agita la mezcla de reacción resultante durante 72 h. Después de la evaporación de los disolventes se disuelve el residuo con acetato de etilo (20 ml) y se filtra. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido de color amarillo (3,61 g, 94%); EM (EI): 244,2 [M+H]⁺.

d) (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-etilcarbamato de *terc*-butilo



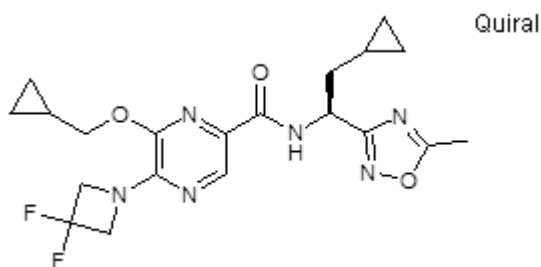
5 A una solución del ácido acético (0,224 g, 4 mmoles) en DMF (5 ml) se le añade el N,N'-carbonildiimidazol (0,6 g, 4 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añade el (S,Z)-1-amino-3-ciclopropil-1-(hidroxi-imino)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,84 g, 3 mmoles), se calienta la mezcla a 120°C y se agita durante 4 h. Después de la evaporación de los disolventes se purifica el residuo por cromatografía de columna (20 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto del título (0,5 g; 54%) en forma de sólido de color amarillo; EM (EI): 290,1 [M+Na]⁺.

e) (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina



15 Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una solución del (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-etilcarbamato de *terc*-butilo (0,5 g, 2 mmoles) en una solución saturada de ácido clorhídrico (10 ml). Se añade agua (20 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se ajusta con una solución 2 M de hidróxido sódico a un pH de 9~10. Se extrae con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido de color blanco (0,25 g, 80%); EM (EI): 168,2 [M+H]⁺.

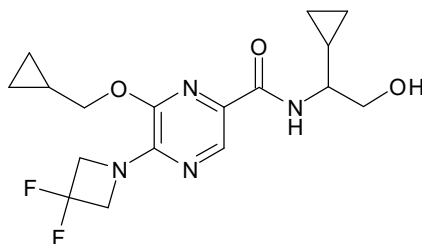
25 f) [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidina-1-il)-pirazina-2-carboxílico



30 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidina-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (88,51 mg, 0,53 mmoles) y se aísla (12 mg, 7,8%) en forma de sólido de color blanco, CL-EM (área del pico UV, ESI) 97,53%, 435,51 (M+H).

Ejemplo 21

35 (1-ciclopropil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidina-1-il)-pirazina-2-carboxílico

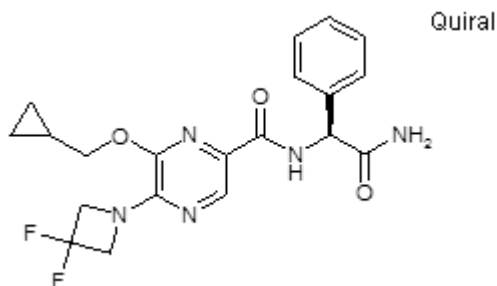


Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y el β-amino-ciclopropanoetanol (CAN 776315-67-4, 78,94 mg, 0,53 mmoles) y se aísla (20 mg, 14,91%) en forma de sólido de color pardo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 97,84%, 368,9 (M+H).

5

Ejemplo 22

((S)-carbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



10

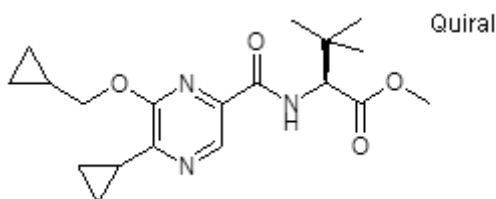
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la (S)-2-amino-2-fenil-acetamida (CAN 6485-52-5, 52,6 mg, 0,53 mmoles) y se aísla (25 mg, 17,07%) en forma de sólido de color pardo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 98,31%, 418,0 (M+H).

15

Ejemplo 23

(S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-3,3-dimetil-butirato de metilo

20



Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g) y el clorhidrato del éster de metilo de la 3-metil-L-valina (1:1) (CAN 63038-27-7) y se aísla (98 mg, 91%) en forma de aceite de color amarillo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 362,2081 (M+H).

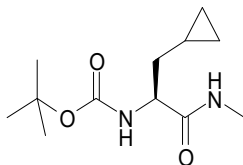
25

Ejemplo 24

((S)-2-ciclopropil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

30

a) ((S)-2-ciclopropil-1-metilcarbamoil-etil)-carbamato de *terc*-butilo



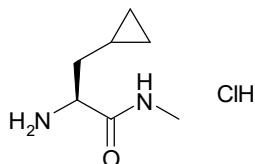
35

Se mezcla el ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoico (2,0 g, 8,72 mmoles) con la DMF (30 ml), formándose una suspensión blanca. Se añaden a temperatura ambiente el TBTU (3,08 g, 9,6 mmoles) y la DIEA (5,64 g, 7,47 ml, 43,6 mmoles) y después se añade el clorhidrato de la metanamina (648 mg, 9,6 mmoles). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentra al vacío, generándose 8,7 g de un residuo ligeramente rosa que se suspende en acetato de etilo (150 ml) y metanol (5 ml). Se añaden agua-hielo y una solución 2 N de hidróxido sódico (35 ml) y se agita la mezcla durante 1 minuto. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (70 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran al vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (100 g de gel de sílice de 0,063-0,200 mm, mezcla 3:1 de acetato de etilo/n-heptano), obteniéndose el producto deseado (1,2 g, 56%) en forma de sólido de color blanco; EM (ESI):

40

243,1707 (M+H).

b) clorhidrato de la (S)-2-amino-3-ciclopropil-N-metil-propionamida (1:1)

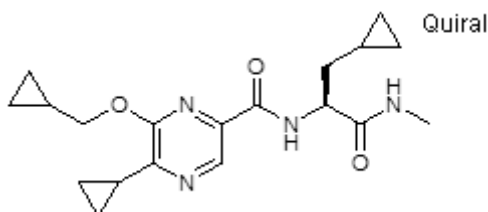


5

Se disuelve el ((S)-2-ciclopropil-1-metilcarbamoil-etil)-carbamato de *tert*-butilo (1,15 g, 4,75 mmoles) en etanol (10 ml). Se añade a temperatura ambiente una solución 4 M de HCl en dioxano (4,75 ml, 19,0 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminan los disolventes al vacío y se agita el residuo durante 1 hora con éter de dietilo (10 ml). Por filtración y secado del precipitado se obtiene el producto deseado (0,79 g, 93%) en forma de sólido de color blanco; EM (ESI): 143,1173 (M+H).

10

c) ((S)-2-ciclopropil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



15

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10 g) y el clorhidrato de la (S)-2-amino-3-ciclo-propil-N-metil-propionamida (1:1) (ejemplo 24 b) y se aísla (77 mg, 89%) en forma de aceite de color amarillo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 359,2081 (M+H).

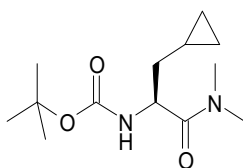
20

Ejemplo 25

((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

25

a) ((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-carbamato de *tert*-butilo



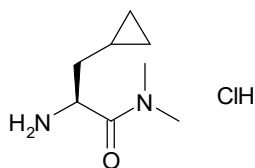
Se mezcla el ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoico (2,0 g, 8,72 mmoles) con la DMF (30 ml), formándose una suspensión blanca. Se añaden a temperatura ambiente el TBTU (3,08 g, 9,6 mmoles) y la DIEA (5,64 g, 7,47 ml, 43,6 mmoles) y después se añade el clorhidrato de la dimetilamina (782 mg, 9,6 mmoles). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentra al vacío, generándose 8,7 g de un residuo ligeramente rosa que se suspende en acetato de etilo (150 ml) y metanol (5 ml). Se añaden agua-hielo y una solución 2 N de hidróxido sódico (35 ml) y se agita la mezcla durante 1 minuto. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (70 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran al vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (100 g de gel de sílice de 0,063-0,200 mm, mezcla 3:1 de acetato de etilo/n-heptano), obteniéndose el producto deseado (1,24 g, 56%) en forma de sólido de color blanco; CG-EM (EI): 256 (M).

30

35

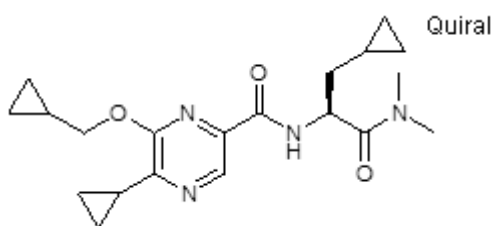
40

b) clorhidrato de la (S)-2-amino-3-ciclopropil-N,N-dimetil-propionamida (1:1)



5 Se disuelve el ((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-carbamato de *terc*-butilo (1,20 g, 4,68 mmoles) en etanol (10 ml). Se añade a temperatura ambiente una solución 4 M de HCl en dioxano (4,68 ml, 19,0 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminan los disolventes al vacío y se agita el residuo con éter de dietilo (10 ml) durante 1 hora. Por filtración y secado del precipitado se obtiene el producto deseado (0,82 g, 91%) en forma de sólido de color blanco; EM (ESI): 157,1337 (M+H).

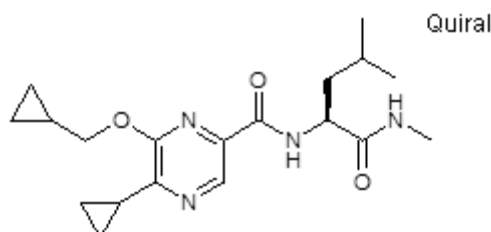
10 c) ((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



15 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10 g) y el clorhidrato de la (S)-2-amino-3-ciclo-propil-N,N-dimetil-propionamida (1:1) (ejemplo 25b) y se aísla (80 mg, 86%) en forma de aceite de color amarillo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 373,2231 (M+H).

20 Ejemplo 26

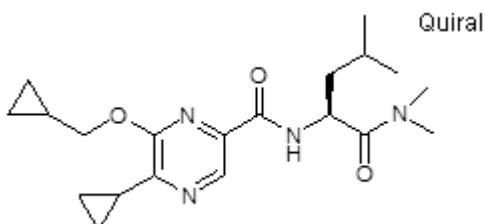
((S)-3-metil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



25 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g) y el monoclóridrato de la (2S)-2-amino-N,4-dimetil-pentanamida (CAN 99145-71-8) y se aísla (67 mg, 87%) en forma de sólido de color blanco mate; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 361,2232 (M+H).

30 Ejemplo 27

((S)-1-dimetilcarbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



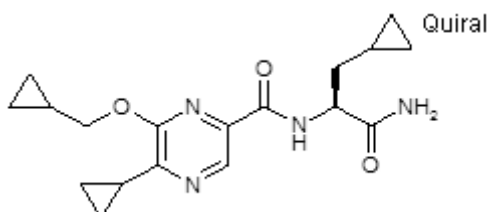
35

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g) y el clorhidrato de la (2S)-2-amino-N,N,4-trimetil-pentanamida (1:1) (CAN 207595-81-1) y se aísla (68 mg, 85%) en forma de sólido de color amarillo; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 375,2387 (M+H).

5

Ejemplo 28

((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



10

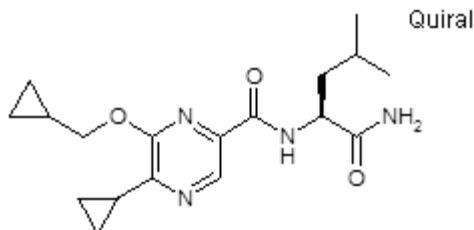
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10 g) y la (S)-α-amino-ciclopropanopropanamida (CAN 156077-93-9) y se aísla (22 mg, 30%) en forma de aceite de color amarillo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 345,1929 (M+H).

15

Ejemplo 29

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

20

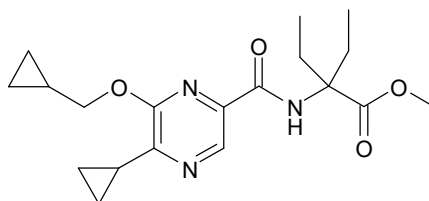


25

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g) y el clorhidrato de la (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (1:1) (CAN 10466-61-2) y se aísla (46 mg, 62%) en forma de goma ligeramente amarilla; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 347,2081 (M+H).

Ejemplo 30

30 2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de metilo



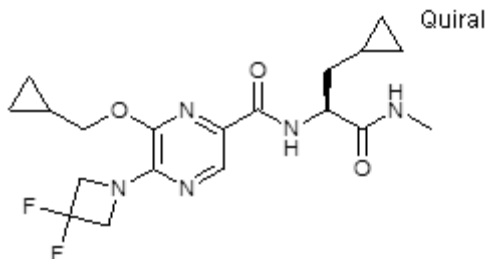
35

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10 g) y el 2-amino-2-etil-butanoato de metilo el clorhidrato del (1:1) (CAN 92398-54-4) y se aísla (86 mg, 93%) en forma de aceite de color amarillo; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 362,2071 (M+H).

Ejemplo 31

((S)-2-ciclopropil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

5



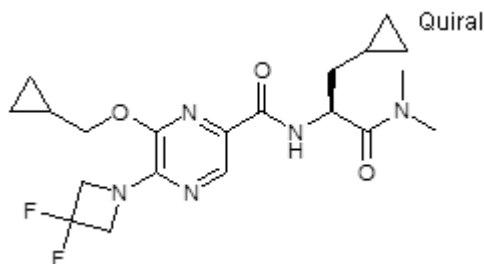
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d) y el clorhidrato de la (S)-2-amino-3-ciclopropil-N-metil-propionamida (1:1) (ejemplo 24b) y se aísla (64 mg, 89%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 410,2001 (M+H).

10

Ejemplo 32

((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

15



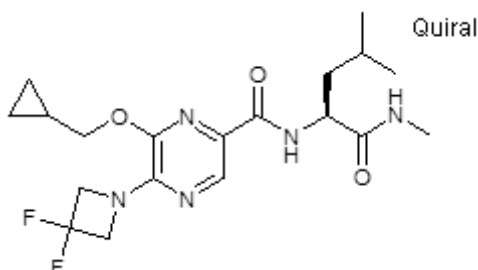
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d) y el clorhidrato de la (S)-2-amino-3-ciclopropil-N,N-dimetil-propionamida (1:1) (ejemplo 25b) y se aísla (63 mg, 85%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 424,2155 (M+H).

20

Ejemplo 33

((S)-3-metil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

25



30

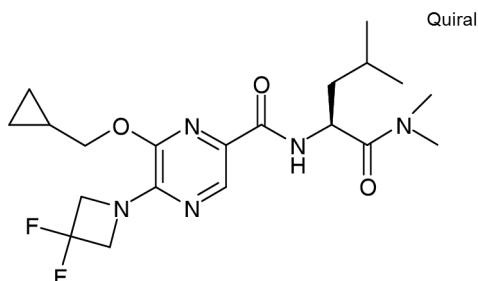
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d) y el monoclóridrato de la (2S)-2-amino-N,4-dimetil-pentanamida (CAN 99145-71-8) y se aísla (59 mg, 82%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 412,2155 (M+H).

35

Ejemplo 34

((S)-1-dimetilcarbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

5



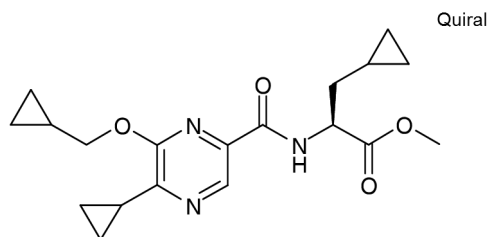
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d) y el clorhidrato de la (2S)-2-amino-N,N,4-trimetil-pentanamida (1:1) (CAN 207595-81-1) y se aísla (63 mg, 85%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 426,2311 (M+H).

10

Ejemplo 35

(S)-3-ciclopropil-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-propionato de metilo

15



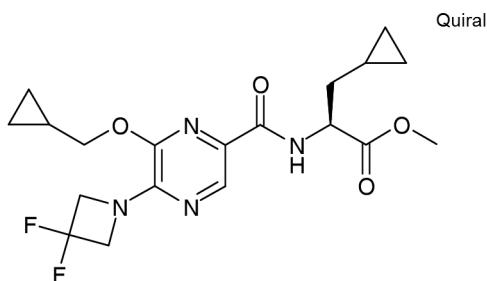
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g) y el clorhidrato del (αS)-α-amino-ciclopropano-propanoato de metilo (1:1) (CAN 206438-31-5) y se aísla (80 mg, 75%) en forma de aceite de color amarillo; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 360,1920 (M+H).

20

Ejemplo 36

(S)-3-ciclopropil-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo

25



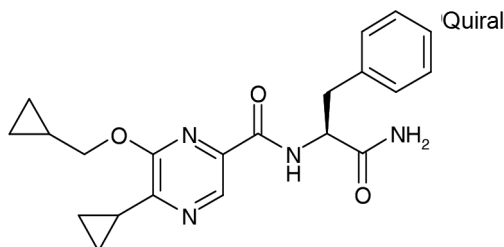
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8 d) y el clorhidrato del (αS)-α-aminociclopropanopropanoato de metilo (1:1) (CAN 206438-31-5) y se aísla (83 mg, 82%) en forma de aceite de color amarillo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 411,1836 (M+H).

30

35

Ejemplo 37

((S)-1-carbamoil-2-fenil-etil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



5

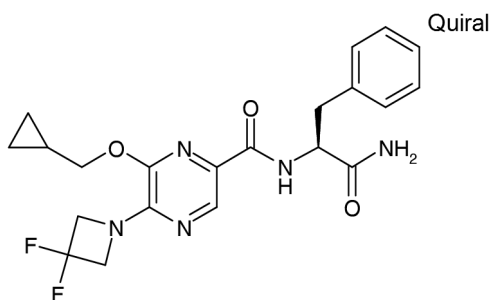
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 100 mg, 0,43 mmoles) y el clorhidrato de la (S)-2-amino-3-fenil-propionamida (1:1) (CAN 5241-58-7, 118,84 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (60 mg, 37,03%) en forma de sólido pegajoso incoloro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 381,4 (M+H).

10

Ejemplo 38

((S)-1-carbamoil-2-fenil-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

15



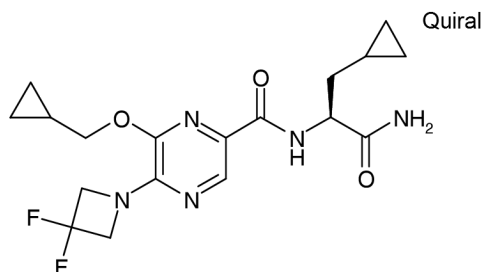
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y el clorhidrato de la (S)-2-amino-3-fenil-propionamida (1:1) (CAN 5241-58-7, 87,84 mg, 0,53 mmoles) y se aísla (75 mg, 49,6%) en forma de sólido pegajoso incoloro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 432,2 (M+H).

20

Ejemplo 39

((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

25



Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d) y la (S)-α-amino-ciclopropano-propanamida (CAN 156077-93-9) y se aísla (40 mg, 57%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 396,1845 (M+H).

30

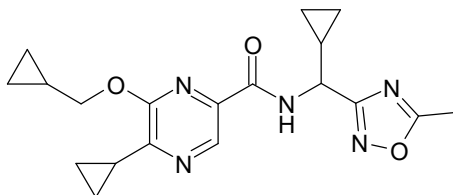
35

Ejemplo 40

[(SR)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

5

a) [(ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

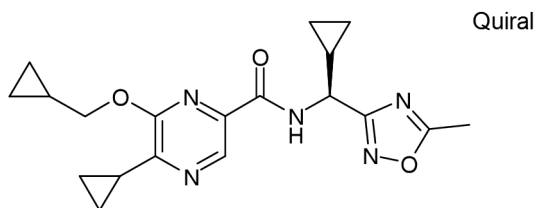


10

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g) y la α -ciclopropil-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1291557-80-6) y se aísla (95 mg, 86%) en forma de sólido de color amarillo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 370,1876 (M+H).

15

b) [(SR)-(ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



20

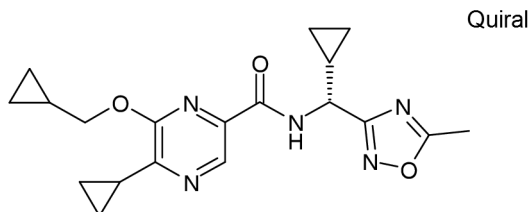
Se separan los enantiómeros de la [(ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 40a) por HPLC quiral (ChiralPak AD, 2-propanol al 10% en n-heptano). Se aísla el enantiómero (+) en forma de aceite viscoso incoloro; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 370,1874 (M+H); enantiómero (+), $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = 31,0^\circ$.

25

Ejemplo 41

[(RS)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

30



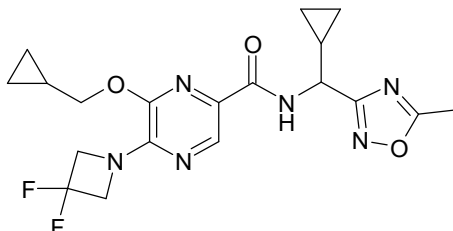
35

Se separan los enantiómeros de la [(ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 40a) por HPLC quiral (ChiralPak AD, 2-propanol al 10% en n-heptano). Se aísla el enantiómero (-) en forma de aceite viscoso incoloro; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 370,1874 (M+H); enantiómero (-), $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -26,0^\circ$.

Ejemplo 42

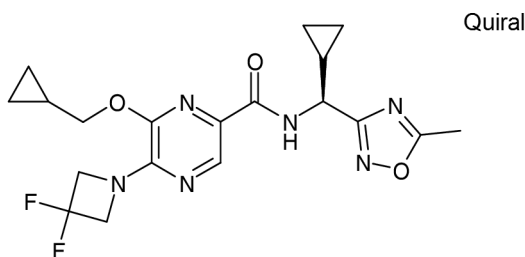
[(SR)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

- 5 a) [(ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



- 10 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d) y la α -ciclopropil-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1291557-80-6) y se aísla (86 mg, 83%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 421,1792 (M+H).

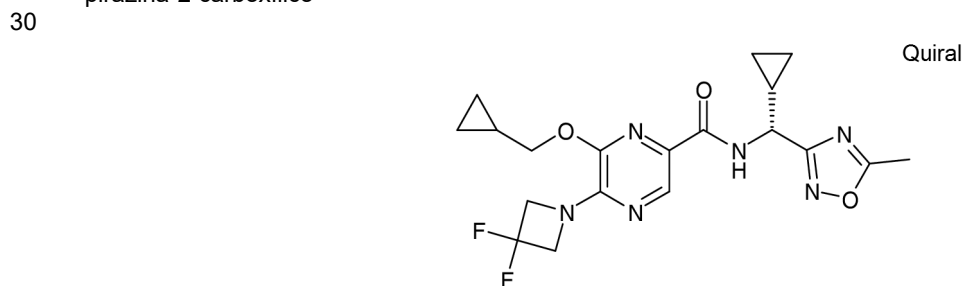
- 15 b) [(SR)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



- 20 Se separan los enantiómeros de la [(ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 42a) por HPLC quiral (ChiralPak AD, etanol al 20% en n-heptano). Se aísla el enantiómero (+) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 421,1794 (M+H); $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = +55,4^\circ$.

Ejemplo 43

[(RS)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

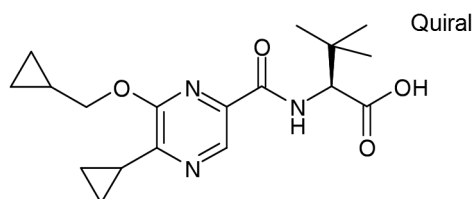


- 30 Se separan los enantiómeros de la [(ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 42a) por HPLC quiral (ChiralPak AD, etanol al 20% en n-heptano). Se aísla el enantiómero (-) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 421,1794 (M+H); $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -52,2^\circ$.

- 35

Ejemplo 44

ácido (S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-3,3-dimetil-butírico



5

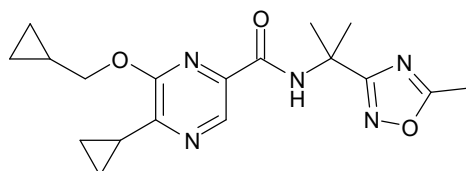
A una solución del (S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclo-propilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-3,3-dimetil-butirato de metilo (58 mg, 160 μ moles) en THF (3 ml) se le añade el hidróxido de litio (30 mg, 715 μ moles) en agua (1 ml) y se agita la mezcla a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de enfriar se vierte la mezcla sobre agua (10 ml), se acidifica con HCl 1 N (1 ml) y se extrae con TBME. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío, obteniéndose el compuesto del título (61 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 348,1920 (M+H).

10

Ejemplo 45

15

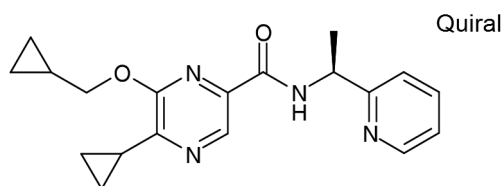
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10 g) y el clorhidrato de la α,α -5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1240526-27-5) y se aísla (64 mg, 84%) en forma de sólido de color amarillo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 358,1869 (M+H).

Ejemplo 46

((S)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



30

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10 g, 100 mg, 0,43 mmoles) y el clorhidrato de la (α S)- α -metil-2-piridinametanamina (1:1) (100,0 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (15 mg, 13,03%) en forma de sólido de color blanco mate, CL-EM (área del pico UV, ESI) 97,58%, 339,0 (M+H).

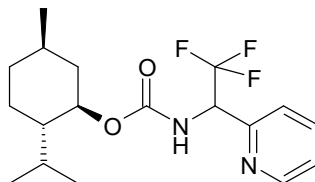
35

Ejemplo 47

((R)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

5

a) (2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-carbamato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo

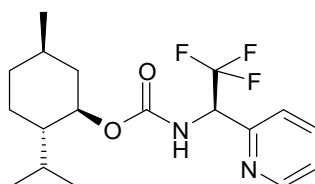


10 Se mezclan la α -(trifluorometil)-2-piridinametanamina (CAN 503173-14-6, 2,0 g, 11,4 mmoles) y la DIEA (2,94 g, 3,97 ml, 22,7 mmoles) con THF (20 ml) enfriando con hielo, formándose una solución ligeramente amarilla. Se añade por goteo a 0°C durante 30 minutos el cloroformiato de (-)-mentilo (2,73 g, 12,5 mmoles) en THF (20 ml). Se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 4 h. Después se vierte la mezcla sobre acetato de etilo (50 ml) y se lava con agua (2 x 25 ml). Se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran al vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto del título (4,1 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido de color blanco que se emplea en el paso siguiente sin más purificación; EM: (EI) 359,2 (M+H).

15

20

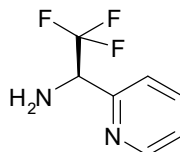
b) ((R)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-carbamato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo



El compuesto del título se aísla (1,42 g) por HPLC quiral (ChiralPak AD, etanol/n-heptano). Se aísla el enantiómero (-); EM: (EI) 359,2 (M+H).

25

c) (R)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etilamina

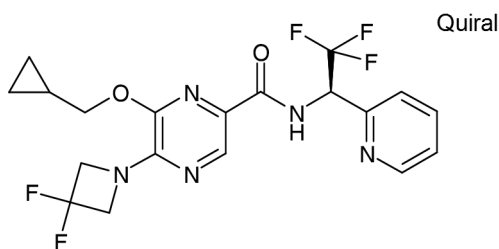


30 Se disuelve el ((R)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-carbamato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo (1200 mg, 3,35 mmoles) en diclorometano (20 ml) y se enfría a 0°C. A esta solución se le añaden a 0°C el TFA (4,44 g, 3 ml, 38,9 mmoles) y después el ácido triflico (1,69 g, 1000 μ l, 11,3 mmoles). Se agita la mezcla de reacción amarilla a 0°C durante 8 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentra al vacío. Se vierte el residuo sobre acetato de etilo (100 ml) y se extrae con NaOH 1 M (1 x 20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran al vacío. Se purifica el residuo, un aceite de color amarillo, por cromatografía ultrarrápida (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100% en n-heptano), obteniéndose el compuesto del título (0,38 g, 65%) en forma de aceite incoloro; CL-EM (ESI) 177,0635 (M+H); enantiómero (-).

35

40

d) ((R)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

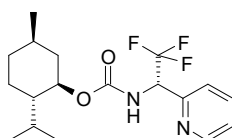


5 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d) y la (R)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etilamina (ejemplo 47 c) y se aísla (78 mg, 86%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 444,1447 (M+H).

10 Ejemplo 48

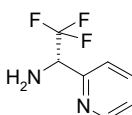
((S)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

15 a) ((S)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-carbamato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo



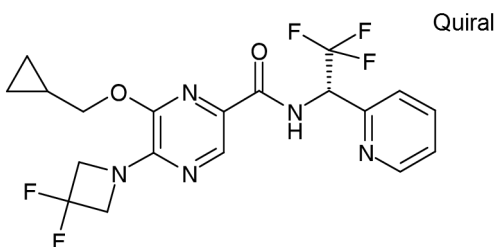
20 El compuesto del título se aísla (1,50 g) por HPLC quiral (ChiralPak AD, etanol/n-heptano). Se aísla el enantiómero (+); EM: (EI) 359,2 (M+H).

b) (S)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etilamina



25 Se disuelve el ((S)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-carbamato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo (1200 mg, 3,35 mmoles) en diclorometano (20 ml) y se enfría a 0°C. A esta solución se le añade a 0°C el TFA (4,44 g, 3 ml, 38,9 mmoles) y después el ácido triflico (1,69 g, 1000 µl, 11,3 mmoles). Se agita la mezcla de reacción amarilla a 0°C durante 8 horas y a temperatura ambiente durante 23 horas y después se concentra al vacío. Se vierte el residuo sobre acetato de etilo (100 ml) y se extrae con NaOH 1 M (1 x 20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na2SO4 y se concentran al vacío. Se purifica el residuo, un aceite de color amarillo, por cromatografía ultrarrápida (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100% en n-heptano), obteniéndose el compuesto del título (0,37 g, 63%) en forma de aceite incoloro; EM (EI) 177,1 (M+H); $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = +10,5^\circ$.

c) ((S)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



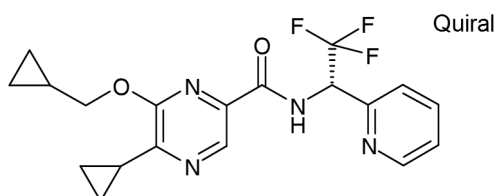
40

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d) y la (R)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etilamina (ejemplo 48b) y se aísla (66 mg, 85%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 444,1448 (M+H).

5

Ejemplo 49

((S)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



10

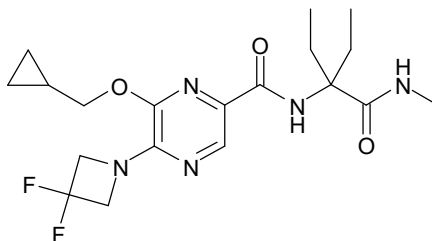
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10 g) y la (S)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etilamina (ejemplo 48b) y se aísla (71 mg, 85%) en forma de goma ligeramente amarilla; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 393,1524 (M+H).

15

Ejemplo 50

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

20



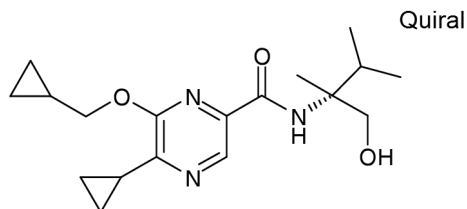
25

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y el clorhidrato de la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (1:1) (61,6 mg, 0,53 mmoles) y se aísla (30 mg, 19,33%) en forma de sólido pegajoso incoloro, CL-EM (área del pico UV, ESI) 96,50%, 412,4 (M+H).

Ejemplo 51

((R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

30

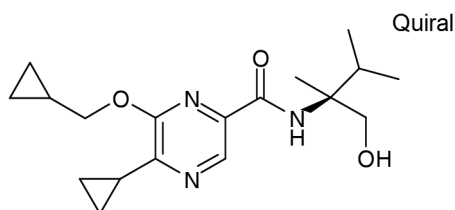


35

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g; 100 mg, 0,42 mmoles) y el (2R)-2-amino-2,3-dimetil-1-butanol (CAN 155158-75-1, 107,06 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (20 mg, 14,04%) en forma de sólido pegajoso blanco mate, CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 334,4 (M+H).

Ejemplo 52

((S)-1-hidroxi-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



5

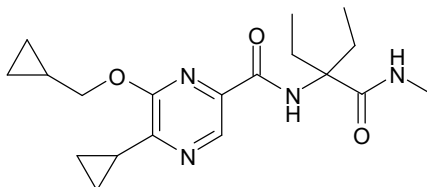
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g; 100 mg, 0,42 mmoles) y el (2S)-2-amino-2,3-dimetil-1-butanol (CAN 956102-64-0, 107,06 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (25 mg, 16,04%) en forma de sólido pegajoso blanco mate, CL-EM (área del pico UV, ESI) 90,02%, 334,4 (M+H).

10

Ejemplo 53

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

15



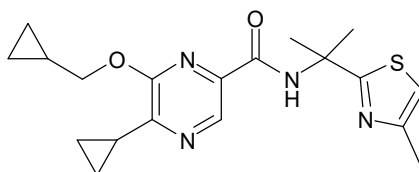
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g; 100 mg, 0,42 mmoles) y la 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (78,2 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (12 mg, 9,44%) en forma de sólido pegajoso incoloro, CL-EM (área del pico UV, ESI) 97,47%, 361,4 (M+H).

20

Ejemplo 54

[1-metil-1-(4-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

25



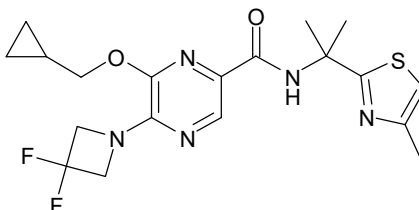
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g; 100 mg, 0,42 mmoles) y la α,α,4-trimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 859466-62-9, 78,2 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (12 mg, 9,22%) en forma de sólido pegajoso incoloro, CL-EM (área del pico UV, ESI) 99,24%, 373,4 (M+H).

30

Ejemplo 55

[1-metil-1-(4-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

35



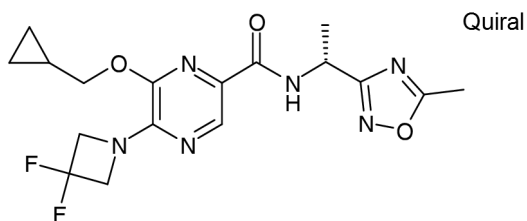
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la $\alpha,\alpha,4$ -trimetil-2-tiazolmetanamina (87,28 mg, 0,53 mmoles) y se aísla (20 mg, 13,47%) en forma de sólido pegajoso incoloro, CL-EM (área del pico UV, ESI) 97,93%, 424,0 (M+H).

5

Ejemplo 56

[(R)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

10



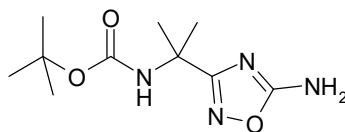
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la (α R)- $\alpha,5$ -dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1150339-59-5, 66,7 mg, 0,52 mmoles) y se aísla (55 mg, 39,78%) en forma de sólido de color blanco mate, CL-EM (área del pico UV, ESI) 95,17%, 395,4 (M+H).

15

Ejemplo 57

20 [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

a) [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-carbamato de *terc*-butilo



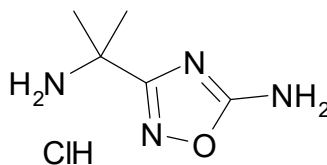
25

Se disuelve el (Z)-[1-(N-hidroxicarbamidóil)-1-metil-etil]-carbamato de *terc*-butilo (CAN 1251430-04-2, 5,9 g, 27,2 mmoles) en DMF (11,8 ml). A esta solución se le añade a temperatura ambiente el piperidina-1-carbonitrilo (3,29 g, 3,46 ml) y se agita la mezcla de reacción a 130°C durante 2,5 horas. Se enfría la mezcla, se vierte sobre agua-hielo (400 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua-hielo, se reúnen, se secan con Na₂SO₄ y se concentran al vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (200 g de gel de sílice, mezcla 1:1 de acetato de etilo y n-heptano), obteniéndose el compuesto del título (5,0 g, 76%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 83%, 243,1453 (M+H).

30

b) clorhidrato de la 3-(1-amino-1-metil-etil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilamina (1:1)

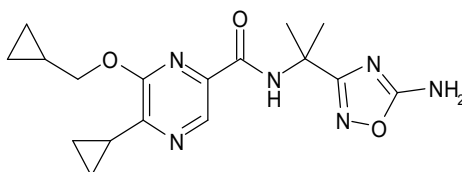
35



Se disuelve el [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-carbamato de *terc*-butilo (1,6 g, 6,6 mmoles) en etanol (30 ml). Se añade HCl 4 M en dioxano (6,6 ml, 26,4 mmoles) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se somete la mezcla a vacío y se seca, obteniéndose el compuesto del título (1,2 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido de color blanco mate; EM (ESI) 143,0927(M+H).

40

c) [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

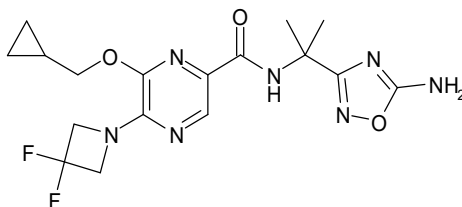


5 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g) y el clorhidrato de la 3-(1-amino-1-metil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamina (1:1) (ejemplo 57b) y se aísla (57 mg, 75%) en forma de sólido de color blanco mate; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 359,1825 (M+H).

10 Ejemplo 58

[1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

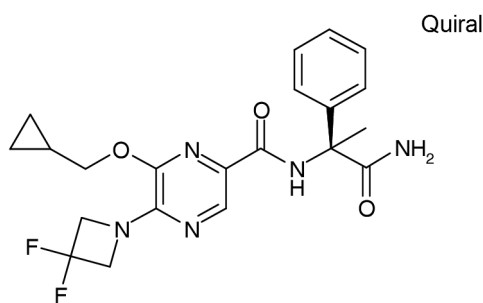
15



20 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d) y el clorhidrato de la 3-(1-amino-1-metil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamina (1:1) (ejemplo 57b) y se aísla (40 mg, 56%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 410,1744 (M+H).

Ejemplo 59

25 ((S)-1-carbamoil-1-fenil-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



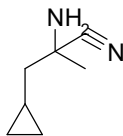
30 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la (S)-α-amino-α-metil-bencenoacetamida (CAN 30358-55-5, 88,42 mg, 0,52 mmoles) y se aísla (85 mg, 56%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 94,87%, 432,4 (M+H).

Ejemplo 60

[2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

5

a) 2-amino-3-ciclopropil-2-metil-propionitrilo

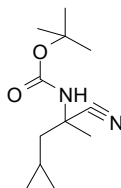


10 A una solución de la 1-ciclopropil-propan-2-ona (CAN 4160-75-2; 1,0 g, 10,2 mmoles) y amoníaco acuoso (al 25% en agua, 10 ml) en etanol (10 ml) se le añade el cloruro amónico (1,63 g, 30,6 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añade en porciones el cianuro potásico (1 g, 15,30 mmoles) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Se añade agua-hielo (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua-hielo, se reúnen, se secan con Na₂SO₄ y se concentran al vacío, obteniéndose el compuesto del título (0,8 g, 62,99%) en forma de aceite de color amarillo; RMN (400 MHz, DMSO) δ = 2,52 (bds, 2H); 1,6-1,5 (m, 1H); 1,49-1,4 (m, 1H); 1,39 (s, 3H); 0,85-0,75 (m, 1H); 0,49-0,44 (m, 2H); 0,16-0,14 (m, 2H).

15

b) (1-ciano-2-ciclopropil-1-metil-etil)-carbamato de *tert*-butilo

20

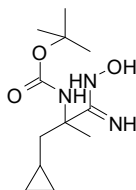


25

A una solución del 2-amino-3-ciclopropil-2-metil-propionitrilo (1,0 g, 6,4 mmoles) y la trietil-amina (3,36 ml, 19,8 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añade el dicarbonato de di-*tert*-butilo (CAN 24424-99-5, 2,38 ml, 9,47 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se lava la fase orgánica con agua-hielo y salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra al vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (50 g de gel de sílice, mezcla 1:9 de acetato de etilo y n-hexano), obteniéndose el compuesto del título (1,2 g, 66%) en forma de líquido de color amarillo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 83%, 225,14 (M+H).

30

c) [2-ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamidóil)-1-metil-etil]-carbamato de *tert*-butilo

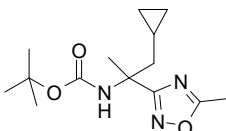


35

Se disuelve el bicarbonato sódico (247,52 mg, 2,94 mmoles) en agua (2 ml) y se le añade el clorhidrato de la hidroxilamina (204,747 mg, 2,94 mmoles). Se le añade una solución de (1-ciano-2-ciclopropil-1-metil-etil)-carbamato de *tert*-butilo (600 mg, 2,69 mmoles) en etanol (10 ml) y se calienta la mezcla de reacción resultante a 80°C durante 12 horas. Después de la evaporación de los disolventes se disuelve el residuo con acetato de etilo (20 ml) y se filtra. Se concentra el líquido filtrado al vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (25 g de gel de sílice, mezcla 3:7 de acetato de etilo y n-hexano), obteniéndose el compuesto del título (450 mg, 66%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 258,4 (M+H).

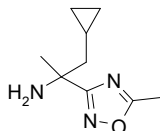
40

d) 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbamato de *tert*-butilo



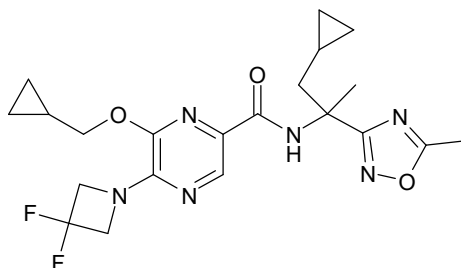
Se calienta a 120°C una solución del [2-ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamimidoil)-1-metil-etil]-carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 1,16 mmoles) en anhídrido acético (10 ml) y se agita durante 4 horas. Después de la evaporación de los disolventes se purifica el residuo por cromatografía de columna (20 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el compuesto del título (0,2 g; 61%) en forma de líquido pegajoso incoloro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 90%, 282,2 (M+H).

e) 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina



A una solución del 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbamato de *tert*-butilo (0,2 g, 0,7 mmoles) en metanol (5 ml) se le añade ácido clorhídrico (4 N en dioxina, 0,87 ml, 3,5 mmoles) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añade agua (20 ml). Se lava la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se ajusta con una solución 2 M de hidróxido sódico a un pH = 9~10. Se extrae con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca con Na₂SO₄ anhidro y se concentra, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido de color blanco (0,1 g, 78%); CL-EM (área del pico UV, ESI) 80%, 182,0 (M+H).

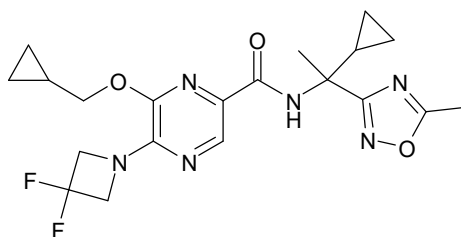
f) [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil-amina (86,42 mg, 0,52 mmoles) y se aísla (60 mg, 38,2%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 98,77%, 449,4 (M+H).

Ejemplo 61

[1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

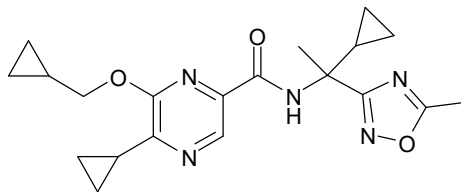


Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la 1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (88,42 mg, 0,52 mmoles) y se aísla (50 mg, 32,8%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 97,16%, 435,2 (M+H).

Ejemplo 62

[1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

5

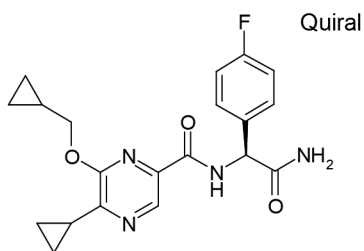


Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 100 mg, 0,42 mmoles) y la α -ciclopropil- α ,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1155536-64-3, 106,88 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (12 mg, 7,3%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 83,46%, 384,0 (M+H).

10

Ejemplo 63

15 [(S)-carbamoil-(4-fluor-fenil)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

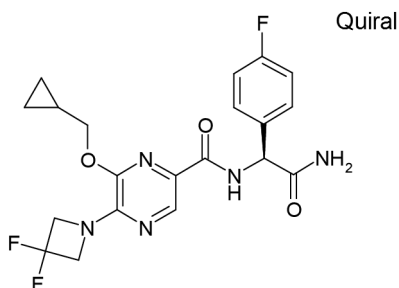


Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 100 mg, 0,42 mmoles) y la (S)-2-amino-2-(4-fluor-fenil)-acetamida (119,2 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (10 mg, 6,3%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 95,12%, 384,8 (M+H).

20

Ejemplo 64

25 [(S)-carbamoil-(4-fluor-fenil)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



30

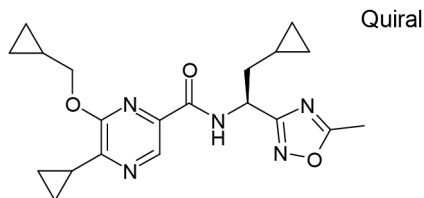
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la (S)-2-amino-2-(4-fluor-fenil)-acetamida (88,4 mg, 0,52 mmoles) y se aísla (20 mg, 13,15%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 99,73%, 436,0 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 65

[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

5



10

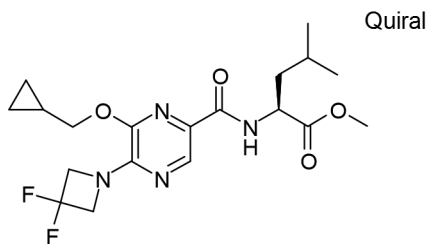
15

Se suspende el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 100 mg, 0,43 mmoles) en DME (3 ml). Se añaden el dietoxi-fosforilformonitrilo (226,0 mg, 0,80 mmoles), la DIEA (0,63 ml, 4,2 mmoles) y la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 20e, 82,2 mg, 0,64 mmoles) y se calienta la mezcla de reacción con microondas a 100°C durante 10 min. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y agua; se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por HPLC preparativa en fase inversa (Xterra-RP18, 10 μ, 19 x 250 mm/ acetonitrilo/acetato amónico 10 mM en agua), obteniéndose el producto deseado (20 mg, 11,72%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 96,20%, 384,2 (M+H).

Ejemplo 66

20

(S)-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoato de metilo



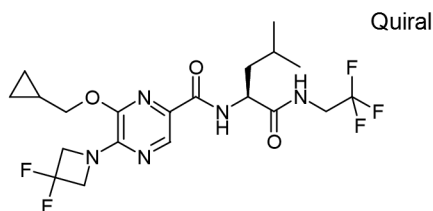
25

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6 empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 300 mg, 1,05 mmoles) y el clorhidrato del éster de metilo de la L-leucina (1:1) (CAN 7517-19-3, 210 mg, 1,16 mmoles) y se aísla (390 mg, 90%) en forma de sólido de color amarillo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 413,1997 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

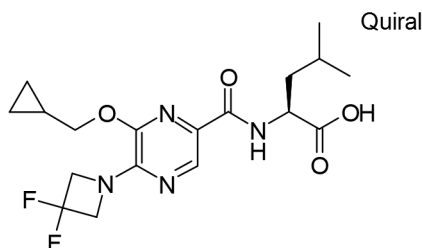
30

[(S)-3-metil-1-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoi)-butil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



35

a) ácido (S)-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico



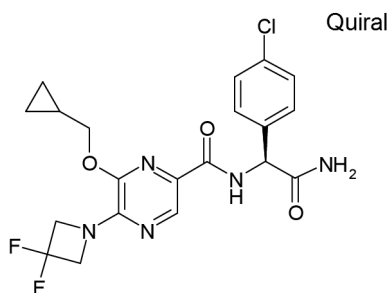
5 A una solución del (S)-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoato de metilo (355 mg, 0,86 mmoles) en THF (18 ml) y H₂O (6 ml) se le añade hidróxido de litio monohidratado (163 mg, 3,87 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura de reflujo durante 2 horas. Se diluye la mezcla con H₂O (10 ml), se acidifica con ácido clorhídrico (1 N, 5 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran al vacío, obteniéndose el compuesto del título (334 mg, 97%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 399,1842 (M+H)⁺.

b) [(S)-3-metil-1-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-butil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

15 Se suspende el ácido (S)-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico (40 mg, 100 μmoles) en DMF (2 ml). Se añaden el TBTU (35,5 mg, 110 μmoles), la DIEA (85,9 μl, 0,5 mmoles) y el clorhidrato de la 2,2,2-trifluor-etanamina (1:1) (CAN 373-88-6, 15 mg, 135 μmoles) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra la mezcla al vacío; se le añaden acetato de etilo (3 ml) y una solución 2 N de NaOH (2 ml) y se eluye con acetato de etilo a través de ChemElut (10 g). Se concentra el líquido filtrado al vacío y se purifica por cromatografía ultrarrápida (10 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100% en n-heptano), obteniéndose el producto deseado (36 mg, 75%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 480,2035 (M+H).

Ejemplo 68

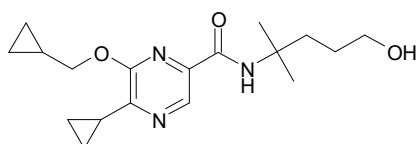
25 [(S)-carbamoil-(4-cloro-fenil)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



30 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la (S)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-acetamida (67,3 mg, 0,52 mmoles) y se aísla (20 mg, 12,6%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 452,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

(4-hidroxi-1,1-dimetil-butil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

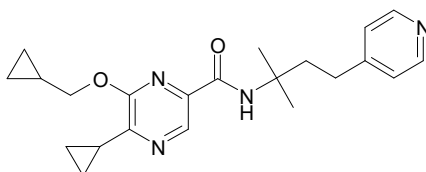


40

Se suspende el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 100 mg, 0,43 mmoles) en DMF (3 ml). Se añaden el reactivo de Mukaiyama (CAN 878-23-9, 233,8 mg, 0,85 mmoles), la DIEA (0,31 ml, 2,24 mmoles) y el 4-amino-4-metil-pentan-1-ol (CAN 85054-53-1, 101,33 mg, 0,64 mmoles) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y agua; se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto por HPLC preparativa en fase inversa (Xterra-RP18, 10 μ, 19 x 250 mm/ acetonitrilo/acetato amónico 10 mM en agua), obteniéndose el producto deseado (100 mg, 70,26%) en forma de líquido pegajoso incoloro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 96,12%, 334,0 (M+H).

10 Ejemplo 70

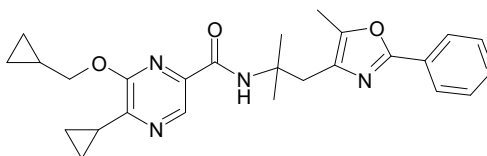
(1,1-dimetil-3-piridin-4-il-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



15 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 50 mg, 0,21 mmoles) y la 1,1-dimetil-3-piridin-4-il-propilamina (55 mg, 0,32 mmoles) y se aísla (60,0 mg, 74%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 94,93%, 380,0 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 71

[1,1-dimetil-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

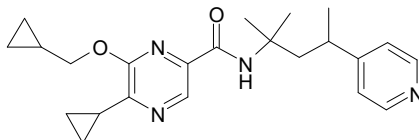


25 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 50 mg, 0,21 mmoles) y la 1,1-dimetil-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamina (57,2 mg, 0,32 mmoles) y se aísla (75 mg, 73,6%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 92,82%, 446,8 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 72

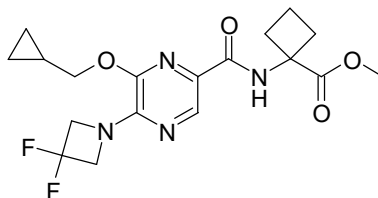
(1,1-dimetil-3-piridin-4-il-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

35 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 10 mg, 0,043 mmoles) y la 1,1-dimetil-3-piridin-4-il-butilamina (12 mg, 0,064 mmoles) y se aísla (10 mg, 59,38%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 99,2%, 395,2 (M+H)⁺.



Ejemplo 73

1-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxilato de metilo



5

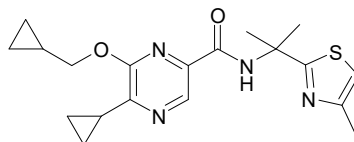
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6 empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y el clorhidrato del 1-amino-ciclobutanocarboxilato de metilo (1:1) (CAN 92398-47-5, 64 mg, 0,39 mmoles) y se aísla (111 mg, 80%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 397,1683 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 74

[1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

15



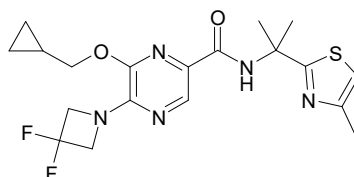
20

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 100 mg, 0,42 mmoles) y la 1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etilamina (100 mg, 0,64 mmoles) y se aísla (29 mg, 18,3%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 94,85%, 372,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

[1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

25



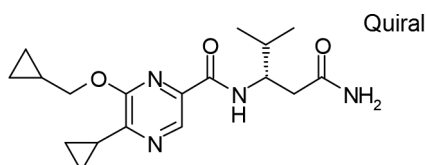
30

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la 1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etilamina (82,3 mg, 0,526 mmoles) y se aísla (26 mg, 17,5%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 86,27%, 423,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

35

((S)-1-carbamoilmetil-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



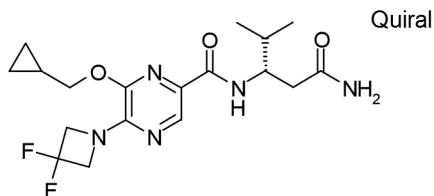
40

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6 empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 50 mg, 0,21 mmoles) y el monoclóhidrato de la (3S)-3-amino-4-metil-pentanamida (CAN 173336-51-1, 39 mg, 0,24 mmoles) y se aísla (55 mg, 74%) en forma de sólido de color amarillo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 98%, 347,2082 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

((S)-1-carbamoilmetil-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

5



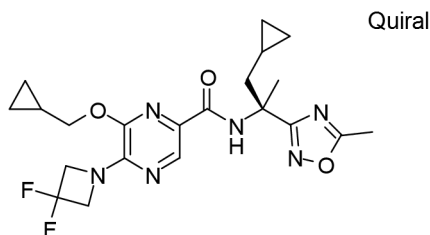
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6 empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 50 mg, 0,21 mmoles) y el monoclóhidrato de la (3S)-3-amino-4-metil-pentanamida (CAN 173336-51-1, 39 mg, 0,24 mmoles) y se aísla (52 mg, 74%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 398,1998 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 78

[2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (+)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

15

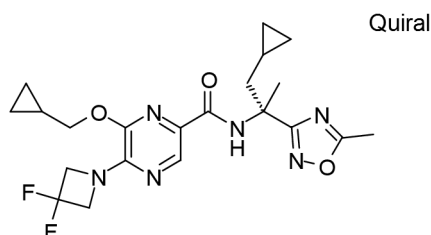


El compuesto del título se aísla por cromatografía quiral de la [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxa-diazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 60f) en una columna ChiralPak AD empleando como eluyente heptano en 2-propanol al 5%. Se aísla el enantiómero (+). CL-EM (área del pico UV/ESI) 94%, 449,2112 (M+H)⁺, α_{D}^{20} (MeOH) = +38,6°.

Ejemplo 79

[2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (-)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

25



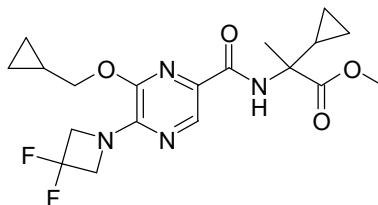
30

El compuesto del título se aísla por cromatografía quiral de la [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxa-diazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 60f) en una columna ChiralPak AD empleando como eluyente heptano en 2-propanol al 5%. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 96%, 449,2113 (M+H)⁺, α_{D}^{20} (MeOH) = 27,7°.

35

Ejemplo 80

2-ciclopropil-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo



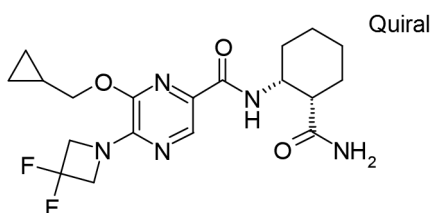
5

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6 empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 200 mg, 0,70 mmoles) y el clorhidrato del α -amino- α -metil-ciclopropanoacetato de metilo (1:1) (CAN 1333675-34-5, 139 mg, 0,77 mmoles) y se aísla (256 mg, 89%) en forma de aceite de color amarillo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 411,1838 (M+H)⁺.

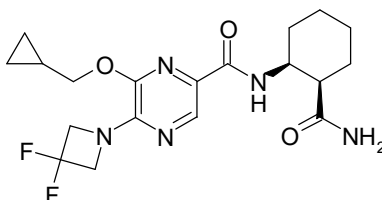
10

Ejemplo 81

15 ((1R,2S)-rel-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido (+)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



20 a) (1R,2S)-rel-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



25 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6 empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la (1R,2S)-rel-2-amino-ciclohexanocarboxamida (CAN 24717-01-9, 55 mg, 0,39 mmoles) y se aísla (122 mg, 85%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 410,1998 (M+H)⁺.

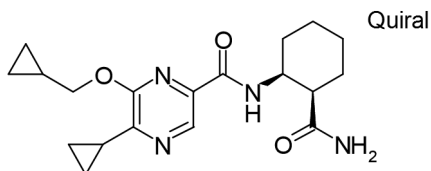
30 b) (1R,2S)-rel-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido (+)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

El compuesto del título se aísla por cromatografía quiral de la (1R,2S)-rel-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 81a) en una columna ChiralPak AD empleando como eluyente etanol al 20 % en heptano. Se aísla el enantiómero (+). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 410,1996 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = +73,5°.

35

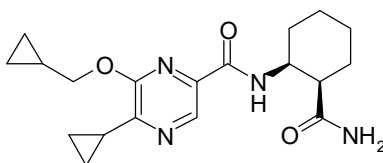
Ejemplo 82

cis-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido (-)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



5

a) ((1S,2R)-rel-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



10

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6 empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 100 mg, 0,43 mmoles) y la (1R,2S)-rel-2-amino-ciclo-hexanocarboxamida (CAN 24717-01-9, 67 mg, 0,47 mmoles) y se aísla (155 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido de color blanco mate; CL-EM (área del pico UV, ESI) 97%, 359,2078 (M+H)⁺.

15

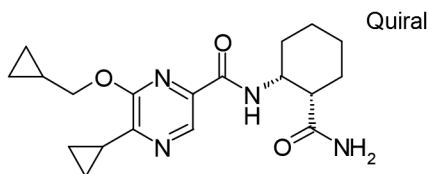
b) cis-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido (-)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

El compuesto del título se aísla por cromatografía quiral de la ((1S,2R)-rel-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 82a) en una columna ChiralPak AD empleando como eluyente etanol al 20 % en heptano. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 359,2077 (M+H)⁺, α^{20}_D (MeOH) = -60,6°.

20

Ejemplo 83

25 cis-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



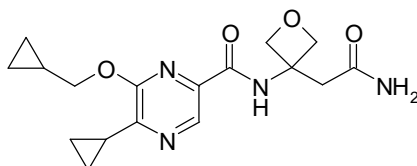
30

El compuesto del título se aísla por cromatografía quiral de la ((1S,2R)-rel-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 82a) en una columna ChiralPak AD empleando como eluyente etanol al 20 % en heptano. Se aísla el enantiómero (+). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 359,2084 (M+H)⁺, α^{20}_D (MeOH) = +57,8°.

Ejemplo 84

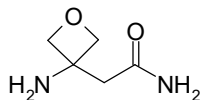
35

(3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



40

a) 2-(3-amino-oxetan-3-il)-acetamida



5 A una solución del 3-amino-3-oxetanoacetato de etilo (400 mg, 2,51 mmoles) en tolueno (8,0 ml) se le añade hidróxido amónico en agua (al 25%, 8,0 ml, 51,4 mmoles). Se agita la mezcla en un tubo cerrado a temperatura ambiente durante 6 días. Se eliminan los disolventes al vacío y se elimina el agua restante por destilación azeotrópica con tolueno. Se seca el residuo con alto vacío a 40°C, obteniéndose el producto deseado (290 mg, 89%) en forma de sólido de color blanco; CG-EM (ESI), 131,0817 (M+H).

10

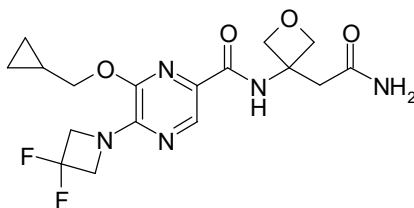
b) (3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

15 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6 empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 50 mg, 0,21 mmoles) y la 2-(3-amino-oxetan-3-il)-acetamida (31 mg, 0,24 mmoles) y se aísla (30 mg, 41%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 347,1710 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 85

20 (3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



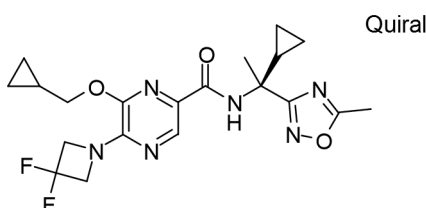
25 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6 empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 50 mg, 0,18 mmoles) y la 2-(3-amino-oxetan-3-il)-acetamida (ejemplo 85a, 25 mg, 0,19 mmoles) y se aísla (37 mg, 53%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 398,1641 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 86

30 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (+)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

30



35

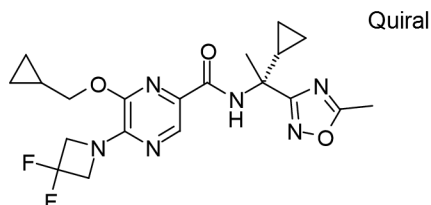
El compuesto del título se aísla por cromatografía quiral de la [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 61) en una columna ChiralPak AD empleando como eluyente 2-propanol al 15% en heptano. Se aísla el enantiómero (+). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 435,1945 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = +70,4°.

40

Ejemplo 87

[1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (-)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

5



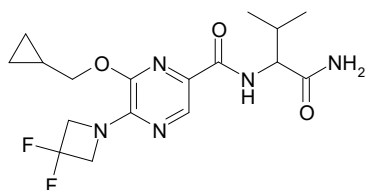
El compuesto del título se aísla por cromatografía quiral de la [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 61) en una columna ChiralPak AD empleando como eluyente 2-propanol al 15% en heptano. Se aísla el enantiómero (-). CL-EM (área del pico UV/ESI) 100%, 435,1945 (M+H)⁺, α^{20}_D (MeOH) = -68,8°.

10

Ejemplo 88

(1-carbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

15



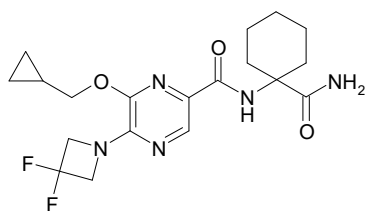
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la 2-amino-3-metil-butiramida (CAN 13474-14-1, 61,2 mg, 0,52 mmoles) y se aísla (40 mg, 49,73%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 97,95%, 384,0 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 89

(1-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

25



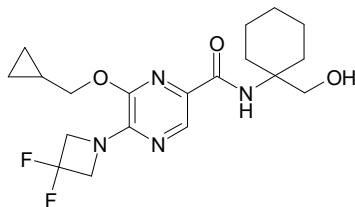
30

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y el clorhidrato de la amida del ácido 1-amino-ciclohexanocarboxílico (CAN 17704-77-7, 74,73 mg, 0,52 mmoles) y se aísla (100 mg, 69,9%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 95,07%, 410,0 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 90

(1-hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



5

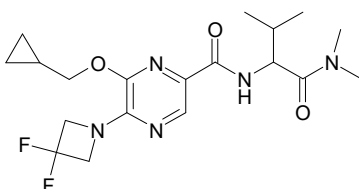
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y el clorhidrato de la amida del ácido 1-amino-ciclohexanocarboxílico (CAN 17704-77-7, 74,73 mg, 0,52 mmoles) y se aísla (100 mg, 69,9%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 95,07%, 410,0 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 91

(1-dimetilcarbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

15



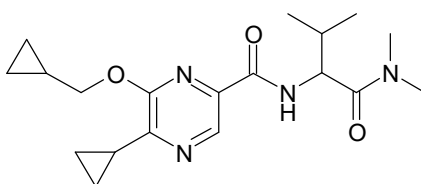
20

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y el clorhidrato de la 2-amino-3,N,N-trimetil-butiramida (CAN 1257848-66-0, 75,7 mg, 0,52 mmoles) y se aísla (50,6 mg, 34,63%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 98,97%, 412,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 92

(1-dimetilcarbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

25



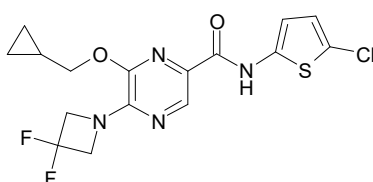
30

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 80 mg, 0,34 mmoles) y el clorhidrato de la 2-amino-3,N,N-trimetil-butiramida (CAN 1257848-66-0, 40,1 mg, 0,27 mmoles) y se aísla (35 mg, 28,4%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 93,77%, 361,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 93

(5-cloro-tiofen-2-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

40

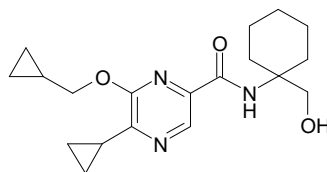


Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la 5-clorotiofen-2-ilamina (CAN 63806-78-0, 18,6 mg, 0,14 mmoles) y se aísla (12 mg, 17,06%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 95,2%, 401,2 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 94

(1-hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



10

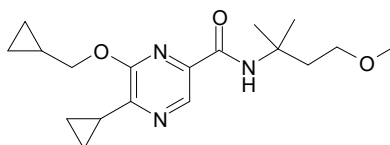
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 50 mg, 0,214 mmoles) y el clorhidrato del (1-amino-ciclohexil)-metanol (CAN 5460-68-4, 22,8 mg, 0,17 mmoles) y se aísla (46 mg, 62,32%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 96,49%, 346,0 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 95

(3-metoxi-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

20



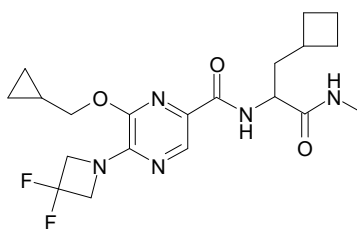
25

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69 empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 50 mg, 0,214 mmoles) y la 3-metoxi-1,1-dimetil-propilamina (CAN 889765-21-3, 50 mg, 0,32 mmoles) y se aísla (40 mg, 56,14%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 99,87%, 333,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

(2-ciclobutil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

30



Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 50 mg, 0,17 mmoles) y la 2-amino-3-ciclobutil-N-metil-propionamida (34 mg, 0,17 mmoles) y se aísla (12 mg, 16,15%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 99,07%, 422,4 (M+H)⁺.

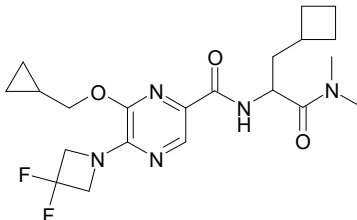
35

40

Ejemplo 97

(2-ciclobutil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

5



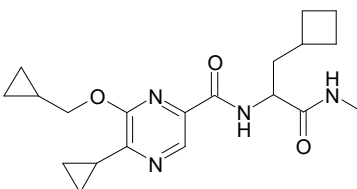
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 50 mg, 0,17 mmoles) y la 2-amino-3-ciclobutil-N,N-dimetil-propionamida (36,3 mg, 0,17 mmoles) y se aísla (12 mg, 15,63%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 99,52%, 438,2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 98

(2-ciclobutil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

15



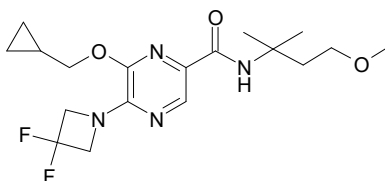
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 50 mg, 0,21 mmoles) y la 2-amino-3-ciclobutil-N-metil-propionamida (41,2 mg, 0,32 mmoles) y se aísla (20 mg, 25,16%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 99,32%, 373,2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 99

(3-metoxi-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

25



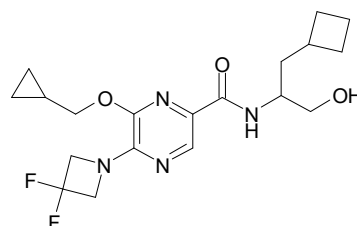
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 50 mg, 0,17 mmoles) y la 3-metoxi-1,1-dimetil-propilamina (CAN 889765-21-3, 27,28 mg, 0,175 mmoles) y se aísla (55,3 mg, 67,4%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 99,69%, 385,2 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 100

(1-ciclobutilmetil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

35

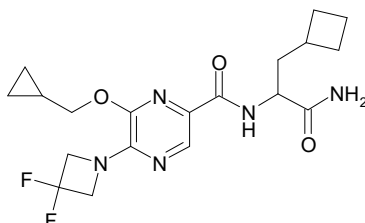


Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 50 mg, 0,17 mmoles) y el 2-amino-3-ciclobutil-propan-1-ol (27,2 mg, 0,17 mmoles) y se aísla (35 mg, 50,32%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 99,21%, 397,2 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 101

(1-carbamoil-2-ciclobutil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



10

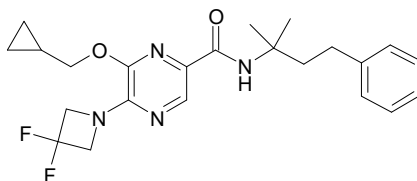
Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 100 mg, 0,35 mmoles) y la 2-amino-3-ciclobutil-propionamida (105,1 mg, 0,52 mmoles) y se aísla (30 mg, 21%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 98,96 %, 410,4 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 102

(1,1-dimetil-3-fenil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico

20



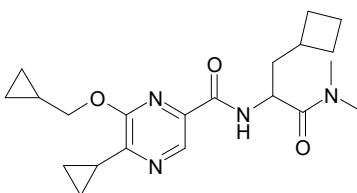
25

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 50 mg, 0,17 mmoles) y la 1,1-dimetil-3-fenil-propilamina (52,88 mg, 0,32 mmoles) y se aísla (50 mg, 54,9%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 91,57%, 431,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 103

(2-ciclobutil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

30

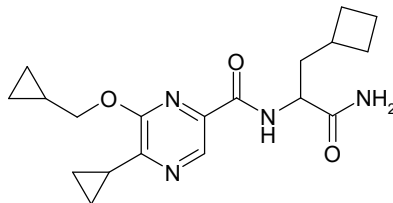


35

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 50 mg, 0,21 mmoles) y la 2-amino-3-ciclobutil-N,N-dimetil-propionamida (54,48 mg, 0,32 mmoles) y se aísla (20 mg, 24,3%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 387,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 104

(1-carbamoil-2-ciclobutil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



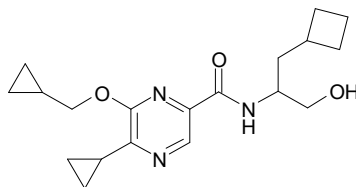
5

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 50 mg, 0,21 mmoles) y la 2-amino-3-ciclobutil-propionamida (52,5 mg, 0,26 mmoles) y se aísla (30 mg, 39,4%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 99,04%, 357,4 (M-H)⁺.

10

Ejemplo 105

(1-ciclobutilmetil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



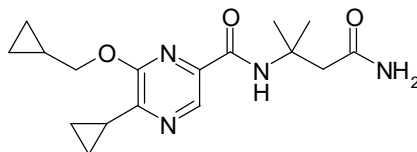
15

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 69, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 50 mg, 0,21 mmoles) y el 2-amino-3-ciclobutil-propan-1-ol (38,7 mg, 0,3 mmoles) y se aísla (30 mg, 41%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 99,69%, 346,2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 106

(2-carbamoil-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido (5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



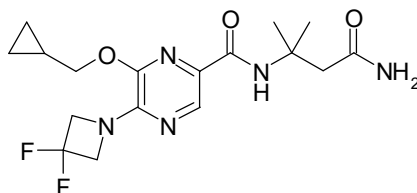
25

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10g, 50 mg, 0,21 mmoles) y el clorhidrato de la 3-amino-3-metil-butanamida (1:1) (CAN 173336-86-2, 35,8 mg, 0,235 mmoles) y se aísla (56 mg, 79%) en forma de sólido de color amarillo claro; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 333,1926 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 107

(2-carbamoil-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico



35

Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 6, empleando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 8d, 50 mg, 0,175 mmoles) y el

40

clorhidrato de la 3-amino-3-metil-butanamida (1:1) (CAN 173336-86-2, 29,4 mg, 0,193 mmoles) y se aísla (38 mg, 57%) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área del pico UV, ESI) 100%, 384,1849 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

5

Ensayos farmacológicos

Se llevan a cabo los siguientes ensayos con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula I.

10 Ensayo de fijación de radioligando

15 La afinidad de los compuestos de la invención por el receptor cannabinoide CB1 se determina empleando las cantidades recomendadas de preparaciones de membrana (PerkinElmer) de células de riñón embrionario humano (HEK) que expresan los receptores CNR1 o CNR2 humanos en combinación con CP-55,940-[H³] (Perkin Elmer) 1,5 y 2,6 nM como radioligando, respectivamente. La fijación se realiza en un tampón adecuado (50 mM Tris, 5 mM MgCl₂, 2,5 mM EDTA y un 0,5% (p/vol) de BSA libre de ácidos grasos, pH 7,4, para el receptor de CB1 y 50 mM Tris, 5 mM MgCl₂, 2,5 mM EGTA y un 0,1% (p/vol) de BSA libre de ácidos grasos, pH 7,4 para el receptor de CB2) en un volumen total de 0,2 ml agitando a 30°C durante 1 h. La reacción se termina con una filtración rápida a través de placas de microfiltración recubiertas con un 0,5% de polietilénimina (UniFilter GF/B filter plate; Packard). Se analiza el material radioactivo fijado en forma de Ki empleando un análisis de regresión no lineal (Activity Base, ID Business Solution, Limited), los valores K_d del CP-55,940-[H³] se determinan en ensayos de saturación. Los compuestos de fórmula (I) tienen una afinidad excelente con el receptor de CB2, dicha afinidad se sitúa por debajo de 10 µM, más en particular entre 1 nM y 3 µM y de modo muy especial entre 1 nM y 100 nM.

25 Los compuestos de fórmula (I) tienen una actividad en el ensayo anterior (Ki) en particular entre 0,5 nM y 10 µM, más en particular entre 0,5 nM y 3 µM y de modo muy especial entre 0,5 nM y 100 nM.

Ensayo de AMPc

30 Las células CHO que se expresan en los receptores de CB1 o CB2 humanos se siembran 17-24 horas antes del ensayo a razón de 50.000 células por hoyo en una placa negra de 96 hoyos, de fondo plano transparente (Corning Costar, n.º 3904) en DMEM (Invitrogen, n.º 31331), 1x suplemento HT, con un 10 % de suero fetal bovino y se incuban con un 5% CO₂ y a 37°C en un incubador humidificado. Se sustituye el medio de cultivo por el tampón bicarbonato de Krebs Ringer con 1 mM IBMX y se incuban a 30°C durante 30 min. Se añaden los compuestos en un volumen final de ensayo de 100 µl y se incuban a 30°C durante 30 min. Empleando el kit de detección llamado AMPc-Nano-TRF (Roche Diagnostics) se interrumpe el ensayo con la adición de 50 µl de reactivo de lisis (Tris, NaCl, 1,5% Triton X100, 2,5% NP40, 10% NaN₃) y 50 µl de soluciones de detección (20 µM mAb Alexa700-AMPc 1:1 y 48 µM rutenio-2-AHA-AMPc) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se mide la transferencia de energía resuelta en el tiempo en un lector TRF (Evotec Technologies GmbH), equipado con un láser ND:YAG como fuente de excitación. Se hace la lectura de la placa dos veces con una excitación a 355 nm y la emisión con un retraso de 100 ns y un intervalo de 100 ns, el tiempo total de exposición es de 10s a 730 (anchura de banda: 30 nm) o 645 nm (anchura de banda: 75 nm), respectivamente. Se calcula la señal FRET del modo siguiente: FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645), siendo P = Ru730-B730/Ru645-B645, en el que T730 es el hoyo de ensayo medido a 730 nM, T645 es el hoyo de ensayo medido a 645 nm, B730 y B645 son los controles tampón a 730 nm y 645 nm, respectivamente. Se determina el contenido de AMPc como función de una curva patrón que abarca desde 10 µM a 0,13 nM de AMPc.

50 Los valores CE₅₀ se determinan empleando un análisis de tipo Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores CE₅₀ de un amplio abanico de agonistas de cannabinoides generados en este ensayo para los compuestos de referencia son consistentes con los valores publicados en la bibliografía científica.

Todos los compuestos son agonistas del CB2, tienen valores CE₅₀ inferiores a 3 µM y tienen una selectividad con respecto al CB1 según el ensayo correspondiente que es por lo menos 10 mayor.

55 Por ejemplo, los siguientes compuestos tienen los siguientes valores CE₅₀ referidos a CB humano, obtenidos en el ensayo funcional AMPc recién descrito (N.D. = no determinado).

Ejemplo	CB2 humano CE ₅₀ [µM]	CB1 humano CE ₅₀ [µM]
1	0,0881	1,1485
2	0,1037	>10
3	0,1559	>10
4	0,1076	>10
5	0,1398	>10
6	0,048	0,8921

ES 2 613 397 T3

Ejemplo	CB2 humano CE ₅₀ [μM]	CB1 humano CE ₅₀ [μM]
7	0,2552	>10
8	0,0185	>10
9	0,0879	1,2858
10	0,2574	>10
11	0,124	3,3204
12	0,0852	>10
13	0,0634	>10
14	0,0068	0,1552
15	0,1413	>10
16	0,0369	>10
17	0,1979	>10
18	0,3272	>10
19	0,0535	>10
20	0,0284	>10
21	0,0613	>10
22	0,093	>10
23	0,0017	0,1574
24	0,1992	>10
25	0,0146	>10
26	0,0135	>10
27	0,0027	>10
28	0,0435	>10
29	0,0041	1,5697
30	0,0014	0,2548
31	0,1238	>10
32	0,0596	>10
33	0,0118	>10
34	0,0136	>10
35	0,0433	>10
36	0,0096	>10
37	0,1084	1,6449
38	0,0444	>10
39	0,011	>10
40	0,0308	>10
41	0,518	>10
42	0,028	>10
43	0,0409	>10
44	0,4418	>10
45	0,0514	>10
46	0,2906	>10
47	0,0729	>10
48	0,0244	>10
49	0,1066	>10
50	0,0074	>10
51	0,1374	>10
52	0,0369	>10
53	0,0151	>10
54	0,1877	>10
55	0,022	>10
56	0,0725	>10
57	0,2214	>10
58	0,178	>10
59	0,0492	>10
60	0,0146	>10
61	0,0179	>10
62	0,0228	1,6484
63	0,0966	ND
64	0,0312	ND
65	0,0207	ND
66	0,0004	ND
67	0,0576	ND

Ejemplo	CB2 humano CE ₅₀ [μM]	CB1 humano CE ₅₀ [μM]
68	0,1159	ND
69	0,0474	ND
70	0,2803	ND
71	0,2014	ND
72	0,0926	ND
73	0,0205	ND
74	0,0116	> 10
75	0,0056	ND
76	0,0163	ND
77	0,0065	ND
78	0,0174	ND
79	0,004	ND
80	0,0007	> 10
81	0,0312	ND
82	0,2573	ND
83	0,0444	ND
84	0,0146	> 10
85	0,0058	> 10
86	0,0237	> 10
87	0,0132	> 10
88	0,0791	> 10
89	0,0706	> 10
90	0,0018	> 10
91	0,0205	> 10
92	0,0086	> 10
93	0,0741	> 10
94	0,012	> 10
95	0,0224	> 10
96	0,0517	> 10
97	0,0204	> 10
98	0,0593	> 10
99	0,0103	> 10
100	0,0073	> 10
101	0,0056	> 10
102	0,0025	> 10
103	0,0192	> 10
104	0,0429	> 10
105	0,037	> 10
106	0,0432	> 10
107	0,0118	0,874

Ensayo de traslocación de β-arrestina PathHunter™ (DiscoverX)

- 5 Se adquieren a la empresa DiscoverX Corporation la línea celular llamada PathHunter™ β-arrestina CHO-K1 CNR1 (número de catálogo: 93-0200C2) y la línea celular β-arrestina CHO-K1 CNR2 (número de catálogo: 93-0706C2). Esta línea celular se ha diseñado para que exprese el fragmento β-galactosidasa EA fusionado con la β-arrestina y el péptido complementario ProLink fusionado con el receptor de la diana. Se realiza el ensayo de complementación de proteína PathHunter™ (DiscoverX Corporation, n.º 93-0001) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se siembran las placas de ensayo con 7500 (CNR1) y 10000 (CNR2) células, las placas tienen 384 hoyos (Corning Costar, n.º 3707, blancas, de fondo transparente) en 20 μl de reactivo 2 de introducción de células en placas (Discoverx, n.º 93-0563R2A). Después de la incubación a 37°C (5% de CO₂, humedad relativa: 95%) durante una noche se añaden 5 μl del compuesto a ensayar (concentración final: 1% de DMSO) y se continúa la incubación a 30°C durante 90 min. Se añade el reactivo de detección (12 μl) y se continúa la incubación a temperatura ambiente durante 60 min. Se analizan las placas para determinar la señal quimioluminiscente empleando un lector, tal como Victor ³V (Perkin Elmer).

Ejemplo A

- 20 Pueden fabricarse por métodos convencionales comprimidos recubiertos de película que contengan los siguientes ingredientes:

Ingredientes	por comprimido	
núcleo:		
compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

- 5 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la película de recubrimiento recién descrita.

Ejemplo B

- 10 Por métodos convencionales pueden fabricarse cápsulas que contengan los siguientes ingredientes:

Ingredientes	por cápsula
compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

- 15 Ejemplo C

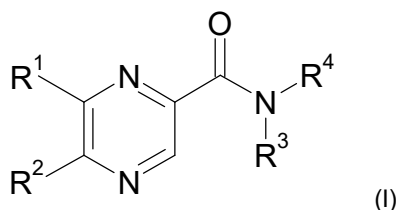
Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente hasta	pH 5,0
agua para soluciones inyectables, hasta	1,0 ml

- 20 Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml con la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales, empleando una cantidad en exceso adecuada y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde:

R¹ es halofenilo o cicloalquilalcoxi;

R² es cicloalquilo, azetidinitilo o difluorazetidinitilo;

uno de R³ y R⁴ es hidrógeno y el otro es -(CR⁵R⁶)-R⁷ o -A-R⁷;

o R² es cicloalquilo y R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo o piperidinilamina;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, fenilalquilo y halofenilo;

o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo u oxetanilo;

R⁷ es ciano, carboxi, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-alcoxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, tiazolilo, alquiltiazolilo, piridinilo, alquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, dialquilaminocarbonilo, metanosulfonil-alquilo, 2-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-alquilo, 2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-alquilo, 2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-on-5-ilo, 2-(2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-on-5-il)-alquilo, fenilo, fenilalquilo, piridinilalquilo, pirazolilo, pirazolilalquilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, 2-([1,2,4]triazol-1-il)-alquilo, alquilaminocarbonilalquilo, hidroxialquilaminocarbonilo, hidroxialquilaminocarbonilalquilo, haloalquilaminocarbonilo, 5-fenil-2-metil-oxazol-4-il-alquilo, aminocarbonilalquilo o halógeno; y

A es ciclohexilo o tiofenilo;

con la condición de que, si R² es azetidinitilo o difluorazetidinitilo y R⁷ es hidroxialquilo, haloalquilo, tiazolilo, piridinilo, 2-([1,2,4]oxadiazol-5-il)-alquilo, piridinilalquilo, pirazolilalquilo, 2-([1,2,4]triazol-1-il)-alquilo, aminocarbonilo o alcoxicarbonilo, entonces uno de R⁵ y R⁶ sea cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, halofenilo o fenilalquilo y el otro sea hidrógeno o alquilo; o entonces R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos formen cicloalquilo u oxetanilo;

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es cicloalquilalcoxi.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R¹ es ciclopropilmetoxi.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R² es cicloalquilo o difluorazetidinitilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R² es ciclopropilo o difluorazetidinitilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, etilo, *terc*-butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que uno de R⁵ y R⁶ se selecciona entre etilo, *terc*-butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo y el otro es hidrógeno o etilo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁷ es ciano, carboxi, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, tiazolilo, alquiltiazolilo, piridinilo, alquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, 5-metil-tiazol-2-ilo, aminocarbonilalquilo o fenilalquilo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R⁷ es alcoxialquilo, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, 5-metil-tiazol-2-ilo, aminocarbonilalquilo, 5-metil-

[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, hidroxialquilo o fenilalquilo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R⁷ es metoxicarbonilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, 5-metil-tiazol-2-ilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, aminocarbonilmetilo, hidroximetilo, metoxietilo o feniletilo.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, seleccionado entre:

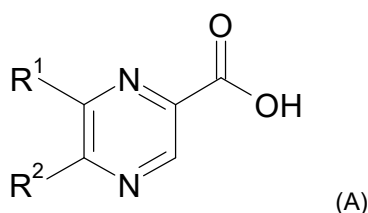
- 10 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico; (ciano-dimetil-metil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico;
- [1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclobutil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 15 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-azetidín-1-il-6-(3-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico; (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico;
- piperidín-1-ilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 20 [1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclobutil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- (3-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- (1-hidroximetil-ciclobutil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- [1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclobutil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- (1-hidroximetil-1-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 25 ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-carbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 30 ((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- piperidín-1-ilamida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-pirazina-2-carboxílico;
- (1-hidroximetil-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 35 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- (1-ciclopropil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-carbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- (S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-3,3-dimetil-butirato de metilo;
- 40 ((S)-2-ciclopropil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-3-metil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-1-dimetilcarbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 45 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de metilo;
- 50 ((S)-2-ciclopropil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- ((S)-3-metil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 55 ((S)-1-dimetilcarbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- (S)-3-ciclopropil-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-propionato de metilo;
- (S)-3-ciclopropil-2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil)-amino]-propionato de metilo;
- 60 ((S)-1-carbamoil-2-fenil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-((S)-1-carbamoil-2-fenil-etil)-amida del ácido carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 65 [(S)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- [(R)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-[(S)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido carboxílico;
- 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-[(R)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida

- del ácido carboxílico;
 ácido (S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-3,3-dimetil-butírico;
 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 5 ((S)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 ((R)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 10 ((S)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 ((S)-2,2,2-trifluor-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 15 ((R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 ((S)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(4-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(4-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 20 ((R)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 25 [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-1-fenil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 30 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 35 [(S)-carbamoil-(4-fluor-fenil)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 [(S)-carbamoil-(4-fluor-fenil)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 40 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 (S)-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoato de metilo;
 [(S)-3-metil-1-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-butil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 45 [(S)-carbamoil-(4-cloro-fenil)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 (4-hidroxi-1,1-dimetil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 (1,1-dimetil-3-piridin-4-il-propil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 50 [1,1-dimetil-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 (1,1-dimetil-3-piridin-4-il-butil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 1-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-ciclobutanocarboxilato de metilo;
 [1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 [1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 55 ((S)-1-carbamoilmetil-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoilmetil-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 60 [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (+)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (-)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- 65 2-ciclopropil-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo;
 ((1R,2S)-rel-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido (+)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 cis-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido (-)-5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 cis-2-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido (+)-5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 (3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 (3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
- [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (+)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-

- il)-pirazina-2-carboxílico;
 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (-)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 (1-carbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 5 (1-carbamoil-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 (1-hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 (1-dimetilcarbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 (1-dimetilcarbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 10 (5-cloro-tiofen-2-il)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 (1-hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 (3-metoxi-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 (2-ciclobutil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 15 (2-ciclobutil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 (2-ciclobutil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 (3-metoxi-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 (1-ciclobutilmetil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 20 (1-carbamoil-2-ciclobutil-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 (1,1-dimetil-3-fenil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 (2-ciclobutil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 25 (1-carbamoil-2-ciclobutil-etil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 (1-ciclobutilmetil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 (2-carbamoil-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico; y
 (2-carbamoil-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico.

- 30 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionado entre:
- (S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-3,3-dimetil-butirato de metilo;
 ((S)-1-dimetilcarbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 35 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclo-propil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico;
 2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de metilo;
 (S)-3-ciclopropil-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo;
 40 (S)-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoato de metilo;
 [1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (-)-6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 45 2-ciclopropil-2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo;
 (3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 (1-hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 (3-metoxi-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico;
 50 (1-ciclobutilmetil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico; y
 (1,1-dimetil-3-fenil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico.

- 55 14. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (A)



con un compuesto de fórmula NHR^3R^4 , un agente de acoplamiento para formar un enlace de amida y una base, en donde R^1 a R^4 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11.

- 5 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 10 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, regulación de masa ósea, inflamación, isquemia, lesión por reperfusión, fibrosis sistémica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, nefropatía crónica de aloinjerto, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, glomerulonefropatía, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis hepática o tumores.