(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 621 958**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	***A61P 27/00***	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	***A61P 29/00***	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 403/06	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 413/06	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
A61K 31/4965	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2013** **PCT/EP2013/075444**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014** **WO14086807**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2013** **E 13799545 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017** **EP 2928882**

(54) Título: **Derivados de pirazina como agonistas receptores de CB2**

(30) Prioridad:

07.12.2012 EP 12196024

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.07.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

DHURWASULU, BALEDI;
GRETHER, UWE;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
ROEVER, STEPHAN;
ROGERS-EVANS, MARK y
SCHULZ-GASCH, TANJA

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 621 958 T3

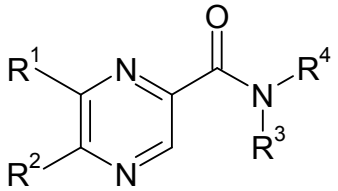
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazina como agonistas receptores de CB2

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia y/o la profilaxis de un mamífero y en particular a compuestos que son agonistas preferentes del receptor de canabinoides 2.

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



(I)

en la que:

R^1 es cicloalquilalcoxi o haloalcoxi;

R^2 es cicloalquilo o haloazetidinilo;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre alquilo, alcoxi, alcoxialquilo y alcoxicarbonilalquilo;

o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que el heterociclilo es el pirrolidinilo, morfolinilo, oxomorfolinilo, 2-oxo-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 7-oxa-4-azaespiro-[2.5]octilo, piperazinilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octilo, piperidinilo, tiomorfolinilo o 5-azaespiro[2.4]heptilo, y en el que el heterociclilo sustituido es un heterociclilo sustituido de una a cuatro veces con sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, halógeno, aminocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, alquiltiocarbamoílo, alquilcarboniloxi e hidroxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de la fórmula (I) es útil en particular para el tratamiento o profilaxis por ejemplo del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retinal, retinopatía de prematuro, síndrome de isquemia ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis.

El compuesto de la fórmula (I) es útil en particular para el tratamiento o la profilaxis de la retinopatía diabética, la oclusión de la vena retinal o la uveítis.

Los receptores de canabinoides son un grupo de receptores de membrana celular que pertenecen al grupo más amplio de los receptores asociados a la proteína G. Actualmente se conocen dos subtipos, denominados receptor de canabinoides 1 (CB1) y receptor de canabinoides 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 primariamente en las microglias y no 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 color 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 de tejidos producidas 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 de reperfusión se debe en parte a la respuesta inflamatoria de los tejidos dañados. Los leucocitos, transportados a la zona por la sangre recién llegada, desencadenan 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, que provoca daños en las proteínas celulares, el ADN y la membrana plasmática.

El preacondicionado isquémico remoto (RIPC) constituye 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 de isquemia o reperfusión "letal" de 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 (por ejemplo, la adenosina, bradiquinina, opioides, CGRP, endocanabinoides, 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 del tejido diana, reclutando de este modo diversos mecanismos intracelulares de cardioprotección, que intervienen en el preacondicionado isquémico.

Los datos recientes indican que los endocanabinoides y sus receptores, en particular el CB2, pueden intervenir en el preacondicionado y contribuir a prevenir la lesión de 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 un planteamiento subcrónico o crónico. 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 que causan el progreso de la fibrosis.

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).

El documento WO 2008/040649 desvela derivados de pirazin-2-carboxamida que modula el receptor de CB2.

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

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 especial un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo C_1-C_8 de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo, en especial el metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo, más en especial el metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo e isopentilo. Los ejemplos especiales de alquilo son el metilo, etilo, isopropilo, butilo y *terc*-butilo, en particular el metilo, etilo y *terc*-butilo.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y en especial un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo son el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un ejemplo particular de cicloalquilo es el ciclopropilo.

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, por ejemplo, el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi. Son grupos "alcoxi" particulares el metoxi y el etoxi, en especial el metoxi.

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 por lo menos por un halógeno, en particular la sustitución por 1-5 halógenos, en especial 1-4 halógenos, es decir, por uno, dos, tres o cuatro halógenos. Un halógeno especial es el flúor.

El término "haloalquilo", solo o en combinación, indica un resto alquilo sustituido por lo menos por un halógeno, en especial sustituido de una a cinco veces por halógeno, en especial de una a tres veces por halógeno. Un "haloalquilo" particular es el trifluormetilo.

El término "haloalcoxi", solo o en combinación, indica un resto alcoxi sustituido por lo menos por un halógeno, en especial sustituido de una a cinco veces por halógeno, en especial de una a tres veces por halógeno. Son grupos "haloalcoxi" especiales el trifluoretoxi, fluoretoxi, fluorpropiloxi, difluoretoxi y difluorpropiloxi. Un "haloalcoxi" especial es el trifluoretoxi.

Los términos "hidroxilo" e "hidroxi", solos o en combinación, significan el grupo -OH.

El término "carbonilo", solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.

El término "amino", solo o en combinación, significa el resto amino primario ($-NH_2$), el resto amino secundario (-NH-) o el resto amino terciario (-N-).

El término "aminocarbonilo", solo o en combinación, significa el grupo $-C(O)-NH_2$.

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 en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, en especial el ácido clorhídrico, o ácidos orgánicos, tales como 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 prepararse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, que incluyen las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, tales como la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri-etilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliamina. Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar también presentes en forma de iones bipolares (zwitteriones). Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) son las sales del ácido clorhídrico, del ácido bromhídrico, del ácido sulfúrico, del ácido fosfórico y del ácido metanosulfónico.

Los "ésteres farmacéuticamente aceptables" indican que el compuesto de la 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 tales compuestos incluyen los derivados ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como los ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Adicionalmente están dentro del alcance de esta invención cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de la fórmula (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir de nuevo *in vivo* los compuestos originales de la fórmula (I).

Si uno de los materiales de partida o de los compuestos de la fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales, que no son estables o que son reactivos en las condiciones aplicadas en uno o más pasos de reacción, pueden introducirse los grupos protectores apropiados (descritos por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 3ª ed., Wiley, Nueva York, 1999) antes de efectuar el paso crítico, aplicando para ello métodos bien conocidos de la técnica. Tales grupos protectores pueden retirarse en un estadio posterior de la síntesis, usando para ello métodos estándar ya descritos en la bibliografía técnica. Los ejemplos de grupos protectores son el *terc*-butoxi-carbonilo (Boc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y p-metoxibenciloxicarbonilo (Moz).

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

La expresión "átomo de carbono asimétrico" significa un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold-Prelog, un átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración "R" o "S".

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

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre alquilo, alcoxi, alcoxialquilo y alcoxicarbonilalquilo;

o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que el heterociclilo es el pirrolidinilo, morfolinilo, oxomorfolinilo, 2-oxo-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 7-oxa-4-azaespiro-[2.5]octilo, piperazinilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octilo, piperidinilo o tiomorfolinilo, y en el que el heterociclilo sustituido es un heterociclilo sustituido de una a cuatro veces con sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, halógeno, aminocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, alquiltiocarbamoilo y alquilcarboniloxi.

La invención se refiere en particular a:

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es cicloalquilalcoxi;

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es ciclopropilmetoxi o trifluoretoxi;

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es ciclopropilmetoxi;

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^2 es ciclopropilo o difluorazetidinilo;

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre alquilo, alcoxi, alcoxialquilo y alcoxicarbonilalquilo, o en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un pirrolidinilo sustituido, morfolinilo sustituido, oxomorfolinilo sustituido, piperidinilo sustituido, tiomorfolinilo sustituido o 5-azaespiro[2.4]heptilo sustituido, dichos pirrolidinilo sustituido, morfolinilo sustituido, oxomorfolinilo sustituido, piperidinilo sustituido, tiomorfolinilo sustituido o 5-azaespiro[2.4]heptilo sustituido son el pirrolidinilo, morfolinilo, oxomorfolinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo o 5-azaespiro[2.4]heptilo sustituidos de una a cuatro veces con sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, halógeno, aminocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, alquiltiocarbamoílo, alquilcarboniloxi e hidroxilo, o en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un 2-oxo-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 7-oxa-4-aza-espiro[2.5]octilo, piperazinilo o 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]-octilo;

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre alquilo, alcoxi, alcoxialquilo y alcoxicarbonilalquilo, o en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un pirrolidinilo sustituido, morfolinilo sustituido, oxomorfolinilo sustituido, piperidinilo sustituido o tiomorfolinilo sustituido, dichos pirrolidinilo sustituido, morfolinilo sustituido, oxomorfolinilo sustituido, piperidinilo sustituido o tiomorfolinilo sustituido son el pirrolidinilo, morfolinilo, oxomorfolinilo, piperidinilo o tiomorfolinilo sustituidos de una a cuatro veces con sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, halógeno, aminocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, alquiltiocarbamoilo y alquilcarboniloxi, o en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un 2-oxo-5-aza-biciclo[2.2,1]heptilo, 7-oxa-4-aza-espiro[2.5]octilo, piperazinilo o 2-oxa-6-aza-espiro-[3.4]octilo;

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre alquilo, alcoxi y alcoxialquilo, o en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que el heterociclilo es el pirrolidinilo, morfolinilo o 5-azaespiro[2.4]heptilo, y en el que el heterociclilo sustituido es un heterociclilo sustituido de una a tres veces con sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, halógeno y aminocarbonilo;

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre metilo, *terc*-butilo, metoxietilo o metoxibutilo, o en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un dimetilmorfolinilo, dimetilpirrolidinilo, (aminocarbonil)(difluoro)pirrolidinilo, (aminocarbonil)(dimetil)pirrolidinilo o (aminocarbonil)5-azaespiro[2.4]heptilo;

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre alquilo, alcoxi y alcoxialquilo, o en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que el heterociclilo es el pirrolidinilo o morfolinilo, y en el que heterociclilo sustituido es un heterociclilo sustituido de una a tres veces con sustituyentes seleccionados independientemente entre

alquilo, halógeno y aminocarbonilo;

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre metilo, *terc*-butilo, metoxietilo o metoxibutilo, o en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un dimetilmorfolinilo, dimetilpirrolidinilo, (aminocarbonil)(difluoro)pirrolidinilo o (aminocarbonil)(dimetil)pirrolidinilo;

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, metoxietilo, etoxicarbonilmetilo y metoxibutilo o en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un metilpirrolidinilo, dimetilpirrolidinilo, dimetilmorfolinilo, 2-oxo-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, difluorpirrolidinilo, 7-oxa-4-aza-espiro[2.5]octilo, metoxicarbonilpirrolidinilo, (aminocarbonil)(difluoro)pirrolidinilo, hidroxietilpiperazinilo, oxomorfolinilo, dimetiltiocarbamoilpirrolidinilo, (metilcarboniloxi)(metil)pirrolidinilo, tetrafluorpirrolidinilo, metilcarboniloxipirrolidinilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octilo, aminocarbonilpiperidinilo, aminocarboniltiomorfolinilo, (aminocarbonil)5-azaespiro[2.4]heptilo o (hidroxi)(alquil)(aminocarbonil)pirrolidinilo; y

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, metoxietilo, etoxicarbonilmetilo y metoxibutilo o en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un metilpirrolidinilo, dimetilpirrolidinilo, dimetilmorfolinilo, 2-oxo-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, difluorpirrolidinilo, 7-oxa-4-aza-espiro[2.5]octilo, metoxicarbonilpirrolidinilo, (aminocarbonil)(difluoro)pirrolidinilo, hidroxietilpiperazinilo, oxomorfolinilo, dimetiltiocarbamoilpirrolidinilo, (metilcarboniloxi)(metil)pirrolidinilo, tetrafluorpirrolidinilo, metilcarboniloxipirrolidinilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octilo, aminocarbonilpiperidinilo o aminocarboniltiomorfolinilo.

La invención se refiere además a un compuesto de la fórmula (I) seleccionado entre:

(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;

terc-butil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona;

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(1R,4R)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;

terc-butil-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-metanona;

etil-isopropil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(7-oxa-4-aza-espiro[2.5]oct-4-il)-metanona;

éster etílico del ácido {*terc*-butil-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino}-acético;

(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carboxílico;

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-metanona;

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

(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

éster metílico del ácido (S)-1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-(7-oxa-4-aza-espiro[2.5]oct-4-il)-metanona;

amida del ácido (S)-1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico;

amida del ácido (S)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico;

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

éster metílico del ácido (R)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

4-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carbonil]-morfolin-2-ona;

dimetilamida del (R)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carbonil]-pirrolidina-2-carbotioic;

1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il éster del ácido acético;

(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-il)-metanona;

(S)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carbonil]-pirrolidin-3-il éster del ácido acético;

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-il)-metanona;

1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carbonil]-3-metil-pirrolidin-3-il éster del ácido acético;

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-il)-metanona;

terc-butil-metil-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;

[5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

amida del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carbonil]-piperidina-2-carboxílico;

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

amida del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico;

amida del ácido (-)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carbonil]-piperidina-2-carboxílico;

amida del ácido (-)-4-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carbonil]-tiomorfolina-3-carboxílico;

amida del ácido (-)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazina-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico; y

amida del ácido (-)-1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico.

La invención se refiere además a un compuesto de la fórmula (I) seleccionado entre:

(±)-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidin-1-il)pirazin-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida;

(2S)-1-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidin-1-il)pirazin-2-carbonil]-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxamida; y

(2S)-1-[5-(3,3-difluorazetidin-1-il)-6-(2,2-difluoretoxi)-pirazin-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxamida.

La invención se refiere además a un compuesto de la fórmula (I), seleccionado entre:

terc-butil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico;

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona;

terc-butil-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico;

(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico;

(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-(2,2-di-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;

amida del ácido (S)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxílico;

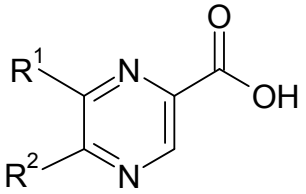
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

amida del ácido 1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico; y

amida del ácido (-)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico.

La invención se refiere además al compuesto (±)-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidin-1-il)pirazin-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida.

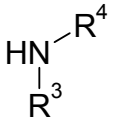
El compuesto de la fórmula (I) puede prepararse por un proceso que comprende acoplar un compuesto de la fórmula II:



II

,

en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en el presente documento, con una amina de la fórmula III:



III

en la que R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente en el presente documento, por métodos de acoplamiento amídico conocidos en la técnica, como por ejemplo con la intervención de un agente de acoplamiento amídico y, si se desea, convertir el compuesto de la fórmula (I) resultante en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

A menos que se indique lo contrario, de R^1 a R^4 tienen en los esquemas siguientes los significados dados anteriormente.

Los compuestos de la fórmula III o II pueden contener grupos funcionales que podrían interferir en los procedimientos de acoplamiento descritos durante el paso del acoplamiento amídico (II a I). En este caso, se da por supuesto que el III o el II tienen que protegerse de modo conveniente por métodos conocidos en la técnica antes de realizar el procedimiento de acoplamiento amídico y los compuestos resultantes tienen que desprotegerse después del paso del acoplamiento por métodos conocidos en la técnica para entregar los compuestos de la fórmula (I).

Los agentes de acoplamiento amídico para la reacción de los compuestos de la fórmula II con las aminas de la fórmula III son por ejemplo el N,N'-carbonildiimidazol (CDI), la N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), el hexafluorfosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), el 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), el tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o el hexafluorfosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU). Son agentes de acoplamiento especiales el TBTU y el HATU. Las bases adecuadas incluyen la trietilamina, N-metilmorfolina y en especial la diisopropiletilamina. Los métodos alternativos conocidos en la técnica pueden iniciarse mediante la preparación de cloruro de ácido del compuesto II y acoplándolo con una amina de la fórmula III en presencia de una base apropiada.

La síntesis del compuesto de la fórmula (I) puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con los esquemas siguientes.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con esquema 1 se puede usar el compuesto AA (éster metílico del ácido 5-cloro-pirazin-2-carboxílico, CAN 33332-25-1) como material de partida para la síntesis de los compuestos I-a, en los que R^2 es haloazetidinilo (R^{2a} es haloazetidinilo). El compuesto AA está disponible en el mercado o pueden sintetizarse por un experto en la materia como se describe en la bibliografía técnica.

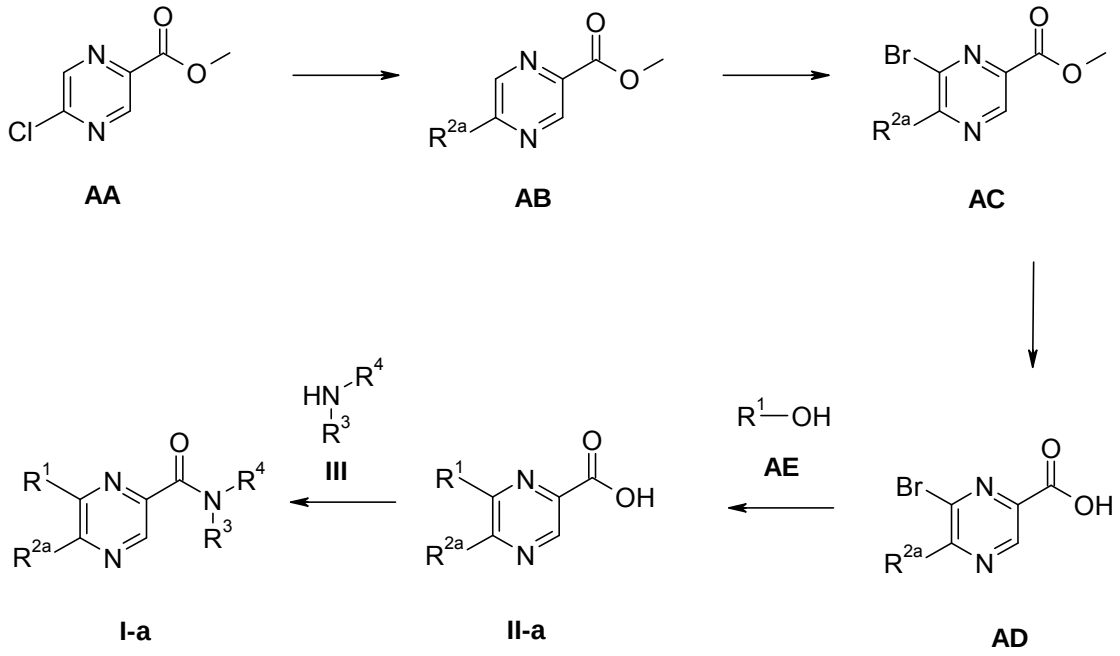
El compuesto AB puede prepararse a partir del AA por reacción de la haloazetidina correspondiente en presencia de

una base, en particular de la trietilamina, en un disolvente inerte, en particular el dioxano, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 45 ºC.

La conversión del compuesto AB en el AC puede efectuarse 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 ºC, o usando otras condiciones conocidas de la bibliografía técnica.

Por saponificación del éster de la fórmula general AC por métodos que los expertos en la materia ya conocen - por ejemplo, usando LiOH, NaOH o KOH acuosos en tetrahidrofurano/etanol u otro disolvente adecuado, a una temperatura entre 0 ºC y la temperatura de reflujo del disolvente empleado - se obtiene el ácido de la fórmula general AD.

Esquema 1



Los compuestos AD pueden transformarse en compuestos II-a por reacción con un alcohol primario o secundario AE oportunamente sustituido, 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.

El compuesto II-a puede transformarse además en el compuesto I-a por acoplamiento de un compuesto de la fórmula II-a con una amina de la fórmula III por métodos de acoplamiento amídico conocidos en la técnica, por ejemplo, con intervención de un agente de acoplamiento amídico en condiciones básicas. Para efectuar esta transformación pueden emplearse por ejemplo reactivos de acoplamiento del tipo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorfosfato 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-benzo-triazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorfosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU). Un método conveniente consiste en usar, por ejemplo, el hexafluorfosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU) y una base, por ejemplo, la N-etil-N-isopropil-propano-2-amina (DIEA), en un disolvente inerte, por ejemplo, dimetilformamida, a temperatura ambiente. Los métodos alternativos conocidos en la técnica empiezan obteniendo el cloruro de ácido del II-a y acoplándolo con una amina de la fórmula III en presencia de una base adecuada.

Las aminas III están disponibles en el mercado, descritas en la bibliografía técnica, pueden sintetizarse por un experto en la materia o pueden obtenerse del modo descrito en la parte experimental.

Si uno de los materiales de partida, compuestos de la fórmulas AE o III, contienen uno o más grupos funcionales, que no son estables o que son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores (P) apropiados (como se describe por ejemplo por T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc., 3ª edición, Nueva York, 1999) antes de efectuar el paso crítico aplicando métodos bien conocidos de química orgánica. Tales grupos protectores pueden retirarse en un paso posterior de la síntesis aplicando para ello métodos estándar ya conocidos de química orgánica.

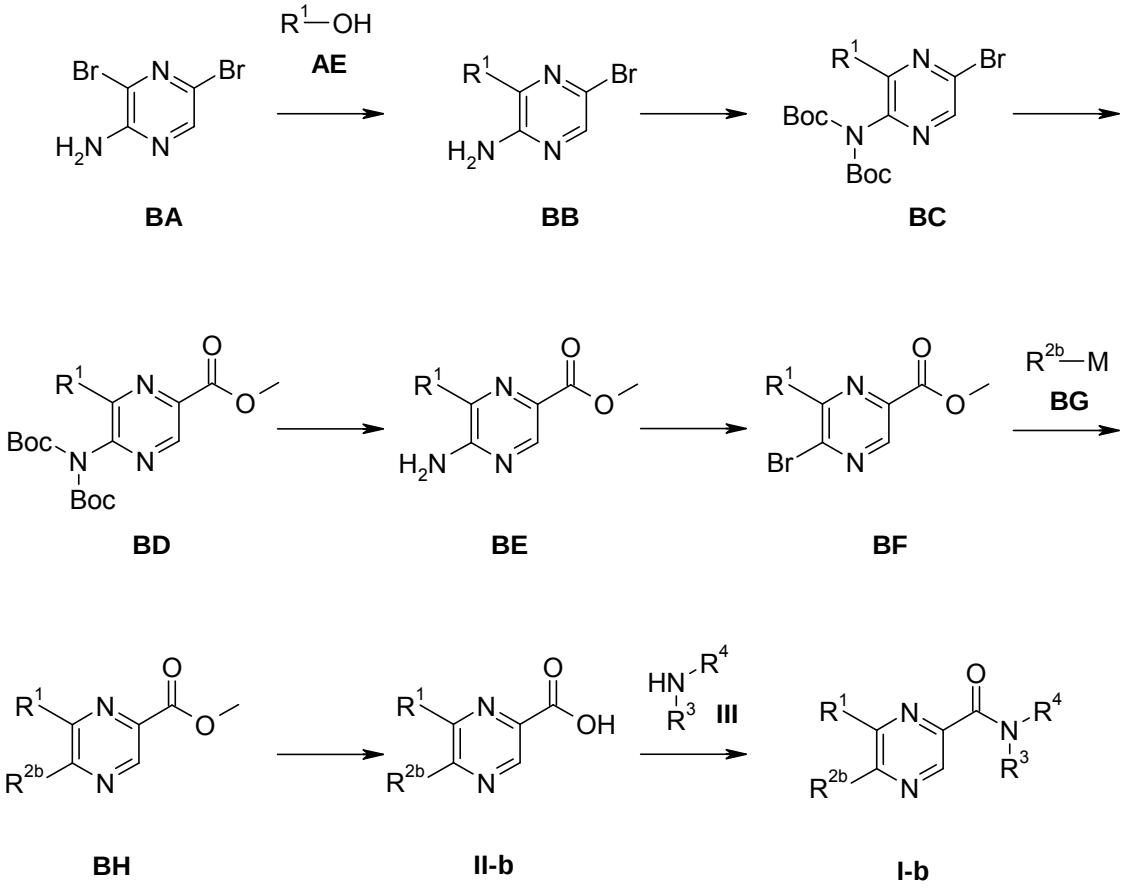
Si uno o más de los compuestos de las fórmulas AE o III contienen centros quirales, entonces las piridinas de la fórmula I-a pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, por ejemplo, HPLC (quiral) o cristalización.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

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 2 se puede usar el compuesto BA (3,5-dibromo-2-pirazinamina, CAN 24241-18-7) como material de partida para la síntesis de los compuestos I-b, en los que R^2 es cicloalquilo (R^{2b} es cicloalquilo).

El compuesto BA puede transformarse en compuestos BB por reacción con un alcohol primario o secundario AE adecuado sustituido 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.

Por protección de los compuestos de la fórmula general BB con Boc por métodos que los expertos en química orgánica conocen bien - por ejemplo empleando el dicarbonato de di-*terc*-butilo en un disolvente inerte, en especial el diclorometano, en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de una base, en especial de dimetilaminopiridina - se obtienen los compuestos de la fórmula general BC, si en la reacción se emplea un exceso de dicarbonato de di-*terc*-butilo.

Esquema 2



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

Por solvólisis de los compuestos de la fórmula general BD protegidos con boc por métodos que los expertos en química orgánica conocen bien - por ejemplo, empleando un disolvente prótico, en especial el metanol, a una temperatura elevada, en especial la temperatura de reflujo - se obtienen los compuestos de la fórmula general BE.

Los compuestos de la fórmula general BF pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general BE por reacción con agentes nitrosantes, por ejemplo, un nitrito metálico o un nitrito orgánico, más en especial el nitrito de *terc*-butilo, en presencia de una fuente de bromuro, por ejemplo, el ácido bromhídrico o más en especial el trimetilbromosilano, en un disolvente adecuado, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, más en especial el dibromometano.

Los compuestos BH, en los que R^2 es cicloalquilo (R^{2b} es cicloalquilo) pueden obtenerse a partir de los BF acoplando un compuesto cicloalquil- o cicloalquenil-metal BG adecuado sustituido, en especial un ácido ciclopropilborónico o una sal ciclopropiltrifluoro-borato con el compuesto BF en presencia de un catalizador adecuado, en especial un catalizador de paladio, por ejemplo el acetato de paladio (II), en presencia de ciclohexilfosfina, en un disolvente inerte de tipo tolueno, entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, en presencia de una base adecuada, por ejemplo fosfato potásico. En los casos, en los que el experto en química orgánica prefiera condensar con un compuesto cicloalquenil-metal, por ejemplo los ésteres del ácido cicloalquenilborónico, entonces los compuestos BH se obtendrán solamente después de un paso adicional de hidrogenación, por ejemplo por hidrogenación con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo paladio sobre carbón, en un disolvente inerte, por ejemplo etanol, a temperaturas y presiones adecuadas, en especial a temperatura ambiente y presión normal.

Por saponificación del éster de la fórmula general BH por métodos que los expertos en química orgánica conocen bien - por ejemplo, empleando LiOH, NaOH o KOH acuosos en tetrahidrofurano/etanol o en otro disolvente apropiado, a una temperatura entre 0 ºC y la temperatura de reflujo del disolvente empleado - se obtiene el ácido de la fórmula general II-b.

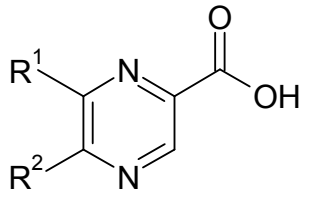
El compuesto II-b puede transformarse también en el compuesto I-b por condensación de un compuesto de la fórmula II-b con una amina de la fórmula III por métodos de condensación amídica ya conocidos en química orgánica, por ejemplo, con intervención de un agente de condensación amídica en condiciones básicas. Para efectuarse semejante transformación pueden emplearse por ejemplo reactivos de condensación del tipo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), N,N'-diciclohexil-carbo-diimida (DCC), clorhidrato de la 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorfosfato de 1-[bis(di-metilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato de O-benzo-triazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU) o hexafluorfosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU). Un método conveniente consiste en utilizar por ejemplo el hexafluorfosfato de O-benzotriazol-N, N,N',N'-tetrametil-uronio (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 de química orgánica empiezan obteniendo el cloruro de ácido del II-b y condensándolo con una amina de la fórmula III en presencia de una base adecuada.

Las aminas III son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica, que los expertos en química orgánica pueden sintetizar o que pueden obtenerse del modo descrito en la parte experimental.

Si uno de los materiales de partida, compuestos de la fórmulas AE, BG o III, contienen uno o más grupos funcionales, que no son estables o que son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores (P) apropiados (descritos por ejemplo por T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc., 3ª edición, Nueva York, 1999) antes de efectuar el paso crítico aplicando métodos bien conocidos en la técnica orgánica. Tales grupos protectores pueden retirarse en un paso posterior de la síntesis aplicando para ello métodos estándar conocidos en la técnica.

Si uno o más de los compuestos de las fórmulas AE, BG o III contienen centros quirales, entonces las piridinas de la fórmula I-a pueden 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 por formación de sus sales diastereoméricas o por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos, empleando un adsorbente quiral o un eluyente quiral.

La invención se refiere también a un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (I), que comprende en la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



(II)

en presencia de NHR^3R^4, un agente de condensación amídica y una base, en la que de R^1 a R^4 son como se han definido anteriormente.

Los agentes de condensación amídica y las bases adecuadas para el proceso de la invención son como se han definido anteriormente.

La invención se refiere también en particular a:

El uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retinal, retinopatía de prematuro, síndrome de isquemia ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis;

El uso de un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retinal, retinopatía de prematuro, síndrome de isquemia ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis;

La invención también se refiere a:

Un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retinal, retinopatía de prematuro, síndrome de isquemia ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis; y

La presente divulgación también se refiere en particular a: Un método para el tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retinal, retinopatía de prematuro, síndrome de isquemia ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) a un paciente n necesidad del mismo.

La invención se refiere en especial a un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de la isquemia, la lesión de reperfusión, la fibrosis hepática o la fibrosis renal, en particular la isquemia o la lesión de reperfusión.

La invención se refiere además en especial a un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de retinopatía diabética, la oclusión de la vena retinal o la uveítis.

La invención se refiere además a un compuesto de la fórmula (I), cuando se elabora de acuerdo con un proceso de la invención.

Otra forma de ejecución 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 método de uso de los compuestos de la invención para fabricar semejantes composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) pueden formularse mezclándolos a temperatura ambiente, un pH apropiado y en un grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas, para generar una forma de administración galénica. El pH de la formulación dependerá principalmente del uso concreto y de la concentración de compuesto, pero se situará con preferencia en cualquier valor comprendido entre aprox. 3 y 8. En un ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) se

formula en un tampón acetato, de pH 5. En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) son estériles. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo, en forma de composición sólida o amorfa, como formulación liofilizada o solución acuosa.

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.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, incluida la administración oral, tópica (incluida la 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 subcutánea. Los compuestos de la invención pueden administrarse en particular por vía intravitreal.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma adecuada, por ejemplo, tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, nebulizaciones, supositorios, geles, emulsiones, emplastos, etc. Tales composiciones pueden llevar los componentes convencionales de los preparados farmacéuticos, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, cargas de relleno y otros agentes activos.

Una formulación típica se fabrica mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los expertos en farmacia ya conocen los vehículos y excipientes idóneos, que se han descrito 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, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, fragancias, saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para conferir al fármaco (es decir, un compuesto de la presente 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, cuyo carácter no es limitante.

Ejemplos

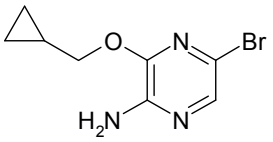
Abreviaturas

p.eb. = punto de ebullición; CAN = número de registro CAS; DBU = 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM = diclorometano; DIEA = N-etil-N-isopropilpropano-2-amina; DMF = dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetilo; dppf = 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno; EI = ionización electrónica; IEN = electrospray; h = hora; HATU = hexafluorfosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametiliso-uronio; HBTU = hexafluoro-fosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio; HPLC = CL = cromatografía de líquidos de alta eficacia; m-CPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico; p.f. = punto de fusión; EM = espectrometría de masas; RMN = resonancia magnética nuclear: los datos se expresan en partes por millón (δ) referidas al patrón interno tetrametilsilano y toman como referencia la señal de bloqueo del deuterio del disolvente patrón (DMSO-d_6 a menos que se indique otra cosa); las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hercios; Rt = tiempo de retención; TBME = éter de metilo y *terc*-butilo; TBTU = tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio; TEMPO = radical 2,2,6,6-tetra-metilpiperidin-1-oxilo; TFA = ácido trifluoracético; THF = tetrahidrofurano; CCF = cromatografía de capa fina.

Ejemplo 1

(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona

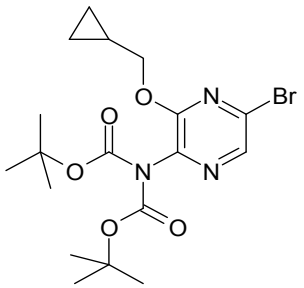
a) 5-bromo-3-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-ilamina



A una solución del ciclopropil-metanol (16,47 ml, 205,62 mmol) en DMSO (200 ml) se le añadió a 0 ºC hidruro sódico (al 60 % en aceite, 4,93 g, 205,62 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 ºC durante 2 horas. A esta suspensión

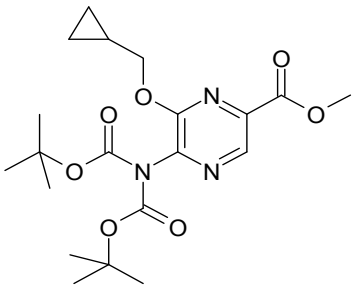
se le añadió la 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina (20 g, 79,09 mmol) en DMSO (40 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se repartió la mezcla entre agua (300 ml) y acetato de etilo y se secó la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía (500 g de gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en hexano), para dar el producto deseado (14 g, 72,52 %) en forma de sólido de color amarillo; CL-EM (área picos UV, IEN) 94,7 %, 244,0 [MH^+].

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



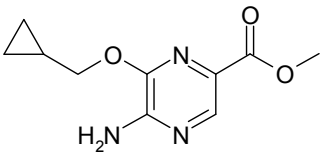
A una solución de la 5-bromo-3-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-ilamina (30 g, 122,91 mmol) en DCM (200 ml) se le añadieron el dicarbonato de di-*terc*-butilo (67,7 ml, 307,26 mmol) y la 4-dimetilaminopiridina (1,49 g, 12,29 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se repartió la mezcla entre agua (300 ml) y diclorometano, se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía (600 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 % al 7 % en hexano), para dar el producto deseado (45 g, 82,8 %) en forma de aceite de color amarillo; CL-EM (área picos UV, IEN) 94,7 %, 445,0 [MH^+].

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



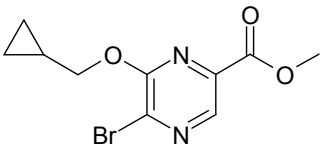
A una solución del [5-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)-pirazin-2-il]imido-dicarbonato de di-*terc*-butilo (20 g, 45,05 mmol) en metanol (200 ml) se le añadieron el $PdCl_2 \cdot dppf \cdot CH_2Cl_2$ (4,04 g, 4,95 mmol) y la trietilamina (9,5 ml, 67,57 mmol) y con una presión de 3,2 MPa (32 bar) de monóxido de carbono se agitó la mezcla a 80 ºC durante 5 horas. Después de la expansión y el enfriamiento, se retiró el sólido por filtración. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (300 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía (Combi-Flash, 120 g, acetato de etilo del 15 % al 20 % en hexano), para dar el producto deseado (14 g, 73,7 %) en forma de semisólido de color amarillo; CL-EM (área picos UV, IEN) 96,1 %, 424,4 [MH^+].

d) éster metílico del ácido 5-amino-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico



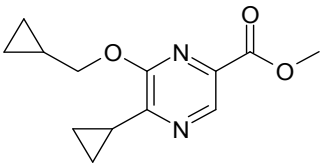
Se suspendió el 5-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-(ciclopropilmetoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo (15 g, 35,46 mmol) en metanol (150 ml) y agua (225 ml) y se calentó la mezcla a 100 ºC durante 12 horas. Después de enfriar, se formó un sólido de color blanco, que se filtró y se secó al vacío, para dar el compuesto del título (5,7 g, 72,2 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 99,7 %, 224,2 [MH+].

e) éster metílico del ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico



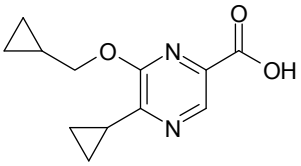
Se suspendió el éster metílico del ácido 5-amino-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico (10 g, 44,84 mmol) en dibromometano (150 ml). A esta suspensión se le añadió a 0 ºC el bromuro de trimetilsililo (14,8 ml, 112,11 mmol) y después el nitrito de *terc*-butilo (57,5 ml, 448,43 mmol) y se agitó la mezcla a esta temperatura durante 3 horas. Se repartió la mezcla entre agua (190 ml) y acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con salmuera (200 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó 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 picos UV, IEN) 90,7 %, 287,2 [MH^+].

f) éster metílico del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico



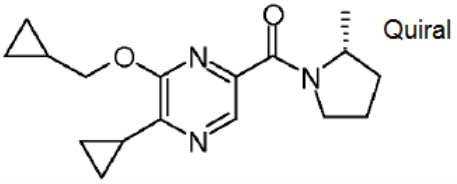
Se disolvieron el éster carboxílico del ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico (5 g, 17,42 mmol), el fosfato potásico tribásico (12,9 g, 60,98 mmol) y el acetato de paladio (II) (389 mg, 1,74 µmol) en tolueno (45 ml) y agua (5 ml) y se desgasificó la mezcla de reacción con argón durante 15 minutos. Se añadieron el ácido ciclopropilborónico (2,9 g, 34,84 mmol) y la triciclohexilfosfina (0,487 g, 1,74 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 60 ºC durante 16 horas. Se repartió la mezcla entre agua y acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó 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, 60,1 %) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área picos UV, IEN) 98,9 %, 249,2 [MH^+].

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



A una solución del éster metílico del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico (7 g, 28,23 mmol) en THF (20 ml) y H_2O (10 ml) se le añadió el hidróxido de litio (1,54 g, 26,69 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se evaporó el disolvente al vacío y se diluyó el residuo con H_2O (20 ml). Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico (1 M, pH~ 2-3) y se separó el sólido. Se trituró el sólido con tolueno (25 ml) y se secó al vacío, obteniéndose el compuesto del título (5,3 g, 86,6 %) en forma de sólido cristalino de color blanco; CL-EM (área picos UV, IEN) 93,2 %, 233,2 [$M-H^-$].

h) (5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona



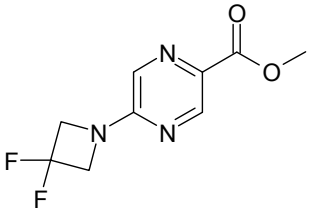
Se suspendió el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico (50 mg, 00,21 mmol) en DMF (1,5 ml). Se le añadieron el reactivo de Mukaiyama (CAN 878-23-9, 117 mg, 0,42 mmol), la DIEA (0,16 ml, 1,12 mmol) y la (R)-2-metilpirrolidina (CAN 41720-98-3; 15 mg, 0,17 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y agua; se secó la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtró y

se concentró al vacío. Se purificó el material en bruto por HPLC en fase inversa preparativa (Xterra-RP18, 10 µm, 19 x 250 mm/acetonitrilo/acetato amónico 10 mM en agua), obteniéndose el producto deseado (15 mg, 64 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 90,6 %, 302,2 [MH^+].

Ejemplo 2

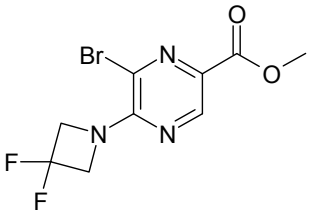
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona

a) éster metílico del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico



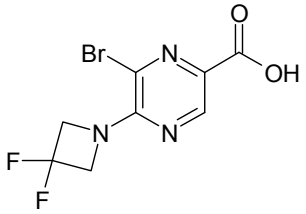
Se disolvió el éster metílico del ácido 5-cloro-pirazin-2-carboxílico (CAN 33332-25-1; 15 g, 86,92 mmol) en dioxano (100 ml). A esta solución se le añadió el clorhidrato de la 3,3-difluoro-azetidina (CAN 288315-03-7; 13,51 g, 104,31 mmol) y la tri-etilamina (31,3 ml, 226 mmol). Se agitó la mezcla a 45 ºC durante 22 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió salmuera (100 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas sucesivamente con una solución de bicarbonato sódico (al 10 %, 300 ml) y salmuera (200 ml); se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (200 g de gel de sílice, acetato de etilo del 30 % al 50 % en hexano), para dar el producto deseado (15 g, 75,3 %) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área picos UV, IEN) 98,6 %, 230,4 [MH^+].

b) éster metílico del ácido 6-bromo-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico



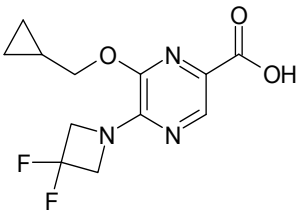
A una solución del éster metílico del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (16,5 g, 72,05 mmol) en cloroformo (200 ml) se le añadió en porciones a 60 ºC la N-bromosuccinimida (25,64 g, 151,34 mmol) y se agitó la mezcla a 60 ºC durante 20 horas. Después de enfriar, se añadió agua (400 ml), se separó la fase orgánica y se lavó sucesivamente con agua (200 ml) y salmuera (200 ml); se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (200 g de gel de sílice, acetato de etilo al 50 % en hexano), para dar el producto deseado (17 g, 77,2 %) en forma de sólido de color ligeramente amarillo; CL-EM (área picos UV, IEN) 97,8 %, 308,0 [MH^+].

c) ácido 6-bromo-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico



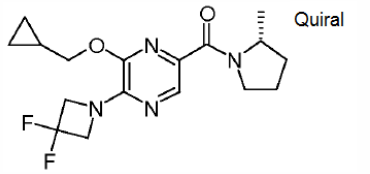
A una solución del éster metílico del ácido 6-bromo-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (6,0 g, 19,48 mmol) en THF (20 ml) y H_2O (10 ml) se le añadió el hidróxido de litio (1,06 g, 25,32 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se evaporó el disolvente al vacío y se diluyó el residuo con H_2O (30 ml). Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico (1 M, pH~ 2-3) y se separó el sólido. Se trituró el sólido con tolueno (25 ml) y se secó al vacío, para dar el compuesto del título (4,0 g, 70,2 %) en forma de sólido cristalino de color blanco; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 294,2 [MH^+].

d) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico



A una solución del ciclopropil-metanol (4,96 ml, 61,21 mmol) en DMSO seco (90 ml) se le añadió en porciones a temperatura ambiente el hidróxido potásico (5,89 g, 107,12 mmol). A esta solución se le añadió una solución del ácido 6-bromo-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (9,0 g, 30,61 mmol) en DMSO (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (100 ml) y se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso (del 10 %, hasta pH ~ 3-4) y se filtró el sólido. Se trituró el sólido con tolueno (50 ml) y se secó al vacío, obteniéndose el compuesto del título (8,0 g, 91,6 %) en forma de sólido cristalino blanco; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 286,2 [MH^+].

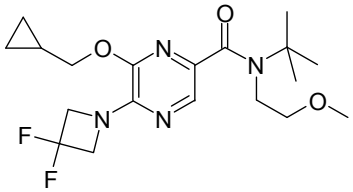
e) [6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1 h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y la (R)-2-metilpirrolidina (CAN 41720-98-3; 15 mg, 0,17 mmol) y se aisló (25 mg, 40,4 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 98,42 %, 431,0 [MH^+].

Ejemplo 3

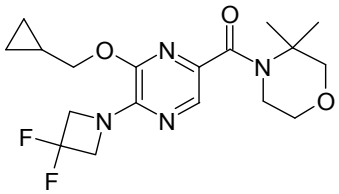
terc-butil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-ciclo-propilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y la *terc*-butil-(2-metoxi-etil)-amina (CAN 22687-22-5; 20 mg, 0,14 mmol) y se aisló (35 mg, 69,9 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 399,2 [MH^+].

Ejemplo 4

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona

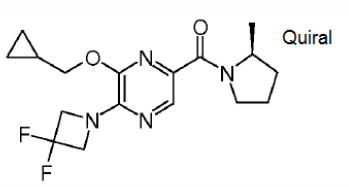


Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y el clorhidrato de

la 3,3-dimetilmorfolina (CAN 59229-63-9; 22 mg, 0,14 mmol) y se aisló (50 mg, 67,08 %) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área picos UV, IEN) 93,6 %, 383,2 [MH^+].

Ejemplo 5

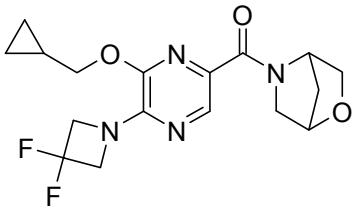
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 100 mg, 0,35 mmol) y la (S)-2-metilpirrolidina (CAN 59335-84-1; 25 mg, 0,28 mmol) y se aisló (74 mg, 59,9 %) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área picos UV, IEN) 99,5 %, 353,0 [MH^+].

Ejemplo 6

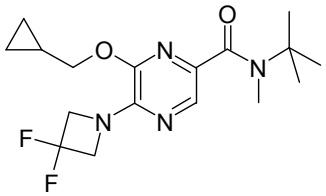
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y el 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano (CAN 909186-56-7; 20 mg, 0,17 mmol) y se aisló (60 mg, 59,9 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 93,0 %, 367,0 [MH^+].

Ejemplo 7

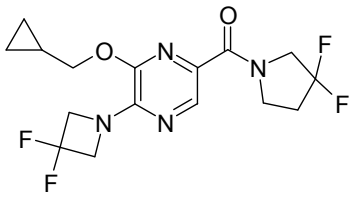
terc-butil-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y la N-*terc*-butil-metilamina (CAN 14610-37-8; 25 mg, 0,26 mmol) y se aisló (46 mg, 74,1 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 93,8 %, 355,2 [MH^+].

Ejemplo 8

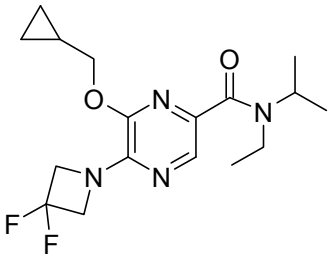
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y el clorhidrato de la 3,3-difluoro-pirrolidina (CAN 163457-23-6; 37 mg, 0,26 mmol) y se aisló (30 mg, 46,1 %) en forma de sólido pegajoso incoloro; CL-EM (área picos UV, IEN) 99,8 %, 375,2 [MH^+].

Ejemplo 9

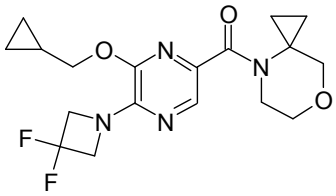
etil-isopropil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 19,4 mg, 68 µmol) y la N-etil-2-propanamina (CAN 19961-27-4; 8,2 µl, 68 µmol) y se aisló (16,8 mg, 70 %) en forma de aceite de color amarillo; CL-EM (área picos UV, IEN) 99,8 %, 375,2 [MH^+].

Ejemplo 10

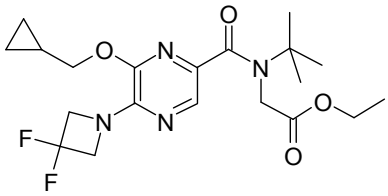
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(7-oxa-4-aza-espiro[2.5]oct-4-il)-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y el 7-oxa-4-azaespiro[2.5]octano (CAN 218595-22-3; 17 mg, 0,14 mmol) y se aisló (45 mg, 67,4 %) en forma de sólido pegajoso incoloro; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 380,8 [MH^+].

Ejemplo 11

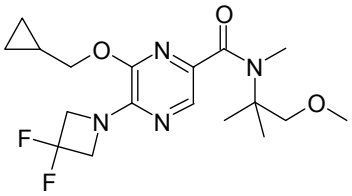
éster etílico del ácido {*terc*-butil-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-amino}-acético



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 100 mg, 0,35 mmol) y el éster etílico del ácido *terc*-butilamino-acético (CAN 37885-76-0; 45 mg, 0,28 mmol) y se aisló (50 mg, 33,4 %) en forma de líquido pegajoso incoloro; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 427,0 [MH^+].

Ejemplo 12

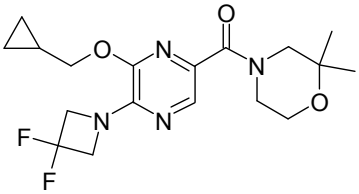
(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 100 mg, 0,35 mmol) y la (2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amina (CAN 1177316-77-6; 43 mg, 0,28 mmol) y se aisló (70 mg, 52 %) en forma de líquido pegajoso incoloro; CL-EM (área picos UV, IEN) 99,8 %, 384,8 [MH^+].

Ejemplo 13

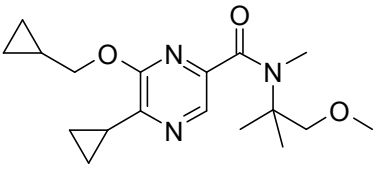
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 100 mg, 0,35 mmol) y la 2,2-dimetilmorfolina (CAN 147688-58-2; 33 mg, 0,28 mmol) y se aisló (60 mg, 44,7 %) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 382,8 [MH^+].

Ejemplo 14

(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico

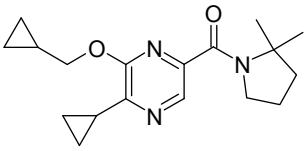


Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 1 g, 50 mg, 0,21 mmol) y la (2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-

metil-amina (CAN 1177316-77-6; 37,44 mg, 0,32 mmol) y se aisló (30 mg, 42,1 %) en forma de líquido pegajoso incoloro; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 334,0 [MH^+].

Ejemplo 15

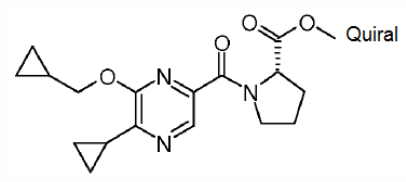
(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 1 g, 50 mg, 0,21 mmol) y la 2,2-dimetilpirrolidina (CAN 35018-15-6; 51 mg, 0,32 mmol) y se aisló (65 mg, 97,0 %) en forma de líquido pegajoso incoloro; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 317 [MH^+].

Ejemplo 16

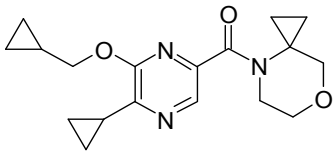
éster metílico del ácido (S)-1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 1 g, 50 mg, 0,21 mmol) y el éster metílico del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (CAN 43041-12-9; 42 mg, 0,32 mmol) y se aisló (26 mg, 35,6 %) en forma de líquido pegajoso incoloro; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 345,8 [MH^+].

Ejemplo 17

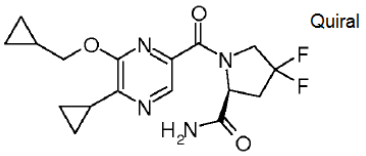
(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-(7-oxa-4-aza-espiro[2.5]oct-4-il)-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 1 g, 50 mg, 0,21 mmol) y el 7-oxa-4-azaespiro[2.5]-octano (CAN 126616-59-9; 36,2 mg, 0,32 mmol) y se aisló (55 mg, 78,5 %) en forma de líquido pegajoso incoloro; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 330,2 [MH^+].

Ejemplo 18

amida del ácido (S)-1-(5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-pirazin-2-carbonil)-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxílico

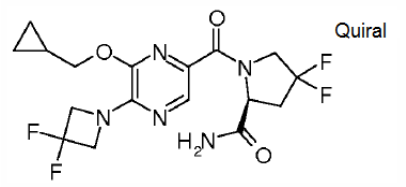


Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 1 g, 50 mg, 0,21 mmol) y el clorhidrato de la (2S)-4,4-difluoro-2-pirrolidinacarboxamida (1:1) (CAN 426844-51-1; 43,8 mg, 0,24 mmol) y se aisló (62 mg, 79 %) en forma de

sólido de color ligeramente amarillo; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 411,1486 [M+HCOO$^+$].

Ejemplo 19

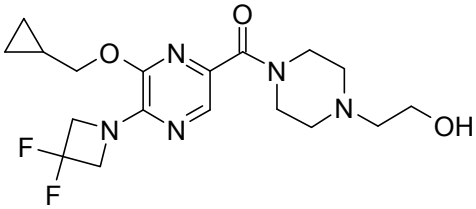
amida del ácido (S)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y el clorhidrato de la (2S)-4,4-difluoro-2-pirrolidinacarboxamida (1:1) (CAN 426844-51-1; 36 mg, 0,19 mmol) y se aisló (29 mg, 40 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 418,1504 [MH$^+$].

Ejemplo 20

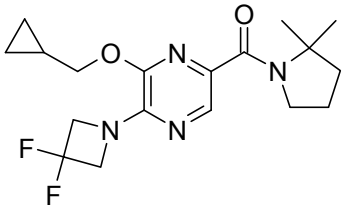
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y el 2-piperazin-1-il-etanol (CAN 103-76-4; 18,27 mg, 0,14 mmol) y se aisló (22 mg, 31,6 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 398,2 [MH$^+$].

Ejemplo 21

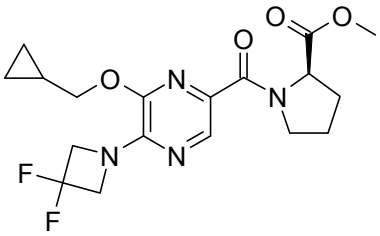
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y la 2,2-dimetilpirrolidina (CAN 35018-15-6; 15 mg, 0,17 mmol) y se aisló (42 mg, 65,6 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 99,5 %, 367,2 [MH$^+$].

Ejemplo 22

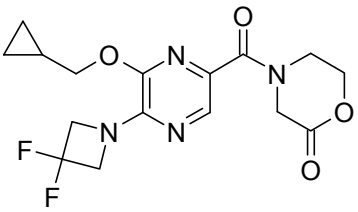
éster metílico del ácido (R)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y el éster metílico del ácido (R)-pirrolidin-2-carboxílico (CAN 2577-48-2; 22 mg, 0,17 mmol) y se aisló (32 mg, 46,3 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 397,2 [MH^+].

Ejemplo 23

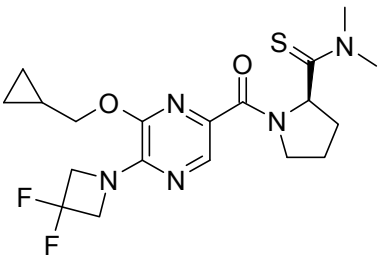
4-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-morfolin-2-ona



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y morfolin-2-ona (CAN 4441-15-0; 18 mg, 0,17 mmol) y se aisló (4 mg, 4,68 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 369,2 [MH^+].

Ejemplo 24

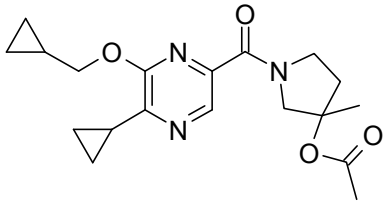
dimetilamida del ácido (R)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbotioico



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y la dimetilamida del ácido (R)-pirrolidin-2-carbotióico (27 mg, 0,17 mmol) y se aisló (19 mg, 25,6 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 426,2 [MH^+].

Ejemplo 25

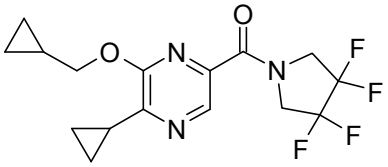
1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il éster del ácido acético



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 1 g, 50 mg, 0,21 mmol) y el 3-metil-pirrolidin-3-il éster del ácido acético (30 mg, 0,21 mmol) y se aisló (30 mg, 40 %) en forma de sólido pegajoso de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 359,8 [MH^+].

Ejemplo 26

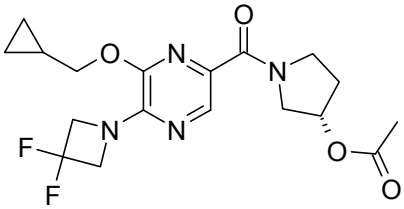
(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-il)-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 1 g, 50 mg, 0,21 mmol) y la 3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidina (CAN 1810-13-5; 30 mg, 0,21 mmol) y se aisló (50 mg, 65,8 %) en forma de sólido pegajoso de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 93,20 %, 360,2 [MH^+].

Ejemplo 27

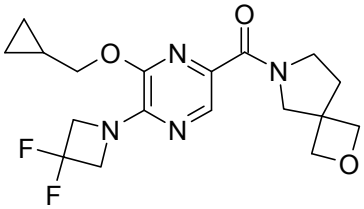
(S)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-pirrolidin-3-il éster del ácido acético



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y el (S)-pirrolidin-3-il éster del ácido acético (21,93 mg, 0,17 mmol) y se aisló (40 mg, 57,8 %) en forma de sólido pegajoso de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 397,0 [MH^+].

Ejemplo 28

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-il)-metanona

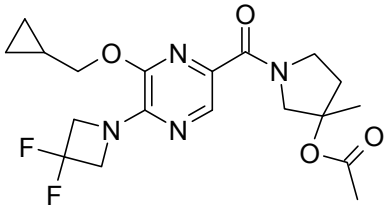


Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-

ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y el 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octano (CAN 220290-68-6; 20 mg, 0,17 mmol) y se aisló (25 mg, 37,8 %) en forma de sólido pegajoso de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 99,8 %, 381,0 [MH^+].

Ejemplo 29

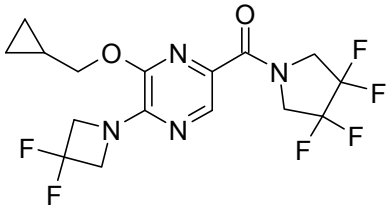
1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-3-metil-pirrolidin-3-il éster del ácido acético



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y el 3-metil-pirrolidin-3-il éster del ácido acético (25 mg, 0,17 mmol) y se aisló (20 mg, 28,2 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 411,2 [MH^+].

Ejemplo 30

[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-il)-metanona

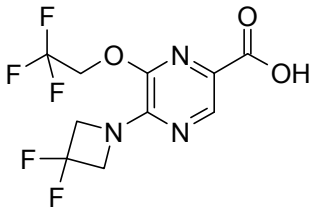


Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 0,17 mmol) y la 3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidina (CAN 1810-13-5; 30 mg, 0,21 mmol) y se aisló (45 mg, 60 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 99,4 %, 411,4 [MH^+].

Ejemplo 31

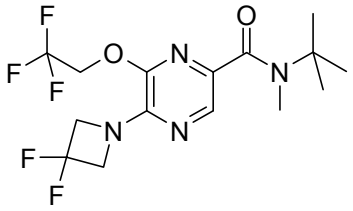
terc-butil-metil-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

a) ácido 5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-6-(2,2,2-tri-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico



A una solución del 2,2,2-trifluoretanol (0,496 ml, 6,8 mmol) en DMSO seco (12 ml) se le añadió a temperatura ambiente el hidróxido potásico (0,668 g, 11,9 mmol) y después el ácido 6-bromo-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (1,0 g, 3,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua (100 ml), la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (del 10 %, pH~3-4) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con agua, se combinaron, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Se cristalizó el sólido en acetato de etilo añadiendo heptano y se secó al vacío, para dar el compuesto del título (0,96 g, 90,1 %) en forma de sólido cristalino de color blanco; CL-EM (área picos UV, IEN) 91 %, 312,0417 [$M-H^-$].

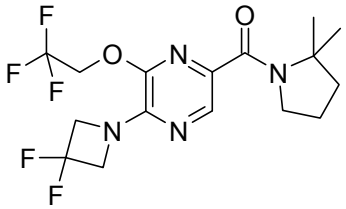
b) *terc*-butil-metil-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 31a, 40 mg, 0,128 mmol) y la N,2-dimetil-2-propanamina (CAN 14610-37-8; 16,9 µl, 0,140 mmol) y se aisló (48 mg, 98 %) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área picos UV, IEN) 91 %, 383,1519 [MH^+].

Ejemplo 32

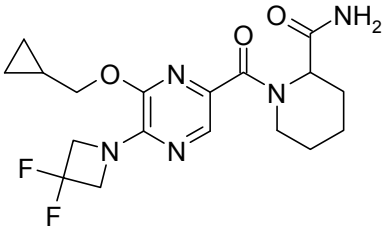
[5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 31a, 40 mg, 0,128 mmol) y la 2,2-dimetilpirrolidina (CAN 35018-15-6; 14 mg, 0,140 mmol) y se aisló (49 mg, 97 %) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área picos UV, IEN) 91 %, 395,1507 [MH^+].

Ejemplo 33

amida del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-piperidin-2-carboxílico

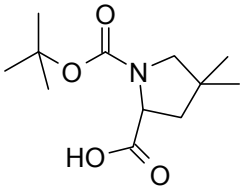


Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 100 mg, 0,351 mmol) y la 2-piperidinacarboxamida (CAN 19889-77-1; 49,4 mg, 0,368 mmol) y se aisló (120 mg, 87 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 396,1851 [MH^+].

Ejemplo 34

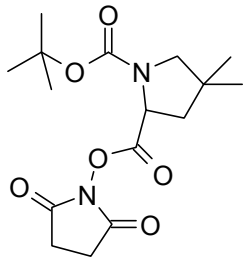
amida del ácido 1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico

a) 4,4-dimetil-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo



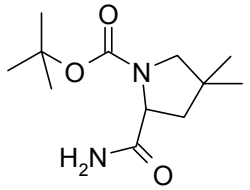
A una solución de la 4,4-dimetil-prolina (1,7 g, 11,8 mmol) en dioxano seco (29 ml) y agua (24 ml) se le añadió una solución 1 N hidróxido sódico (9 ml) y después se añadió lentamente a temperatura ambiente el dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,80 g, 8,2 mmol) disuelto en dioxano (5 ml). Se añadió más cantidad de la solución 1 N de hidróxido sódico (3 ml) y se agitó la mezcla durante una noche. Se añadió más cantidad de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,80 g, 8,2 mmol) disuelto en dioxano (5 ml) y se continuó la agitación durante 3 horas. Se concentró la mezcla, se le añadió una solución 1 N de bisulfito sódico (22 ml) y se extrajo la suspensión con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con agua y salmuera, se combinaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se cristalizó el sólido en éter de dietilo añadiendo heptano y se secó al vacío, para dar el compuesto del título (2,54 g, 89 %) en forma de sólido cristalino blanco; EM (IEN) 242,0 [$M-H^-$].

b) 4,4-dimetil-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo)



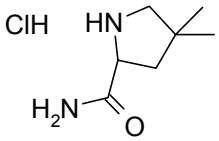
Se enfrió a 0 ºC una solución del 4,4-dimetil-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (2,0 g, 8,22 mmol) en THF (20 ml). A esta solución fría se le añadieron la N-hidroxisuccinimida (1,2 g, 10,4 mmol) y la diisopropilcarbodiimida (1,32 g, 10,4 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separó la urea por filtración, se lavó con éter de dietilo y se concentraron los líquidos filtrados. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua fría; se lavaron las fases orgánicas con salmuera fría, se combinaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, heptano/acetato de etilo = 9:1), para dar el compuesto del título (1,95 g, 70 %) en forma de aceite incoloro; EM (IEN) 341,1 [MH^+].

b) 2-carbamoil-4,4-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



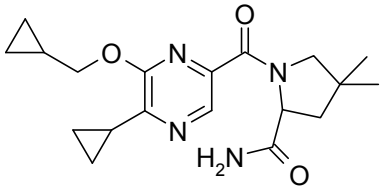
Se enfrió a 0 ºC una solución del 4,4-dimetil-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo) (1,9 g, 5,58 mmol) en DCM (20 ml). Se burbujeó amoníaco gaseoso a través de la solución fría durante 15 minutos y se continuó la agitación durante 1 hora en frío. Se filtró la succinimida, se lavó con DCM y se repartieron los líquidos filtrados entre acetato de etilo y salmuera fría; se combinaron las fases orgánicas, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo), para dar el compuesto del título (1,33 g, 98 %) en forma de espuma incolora; EM (IEN) 243,1 [MH^+].

d) clorhidrato de la amida del ácido 4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico



Se enfrió a 10 ºC una solución del 2-carbamoil-4,4-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 4,95 mmol) en dioxano (5 ml). Se añadió el cloruro de hidrógeno disuelto en dioxano (10 ml, 6,4 N) y se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Se añadió el éter de dietilo (50 ml) para precipitar el producto por completo, que se filtró y se secó, para dar el compuesto del título (0,84 g, 95 %) en forma de sólido incoloro; EM (IEN) 143,0 [MH^+].

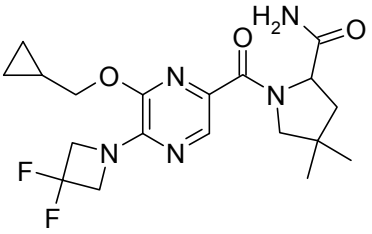
e) amida del ácido 1-(5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-pirazin-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 1 g, 100 mg, 0,427 mmol) y el clorhidrato de la amida del ácido 4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico (ejemplo 34d; 83,9 mg, 0,47 mmol) y se aisló (142 mg, 93 %) en forma de espuma de color ligeramente amarilla; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 359,2085 [MH^+].

Ejemplo 35

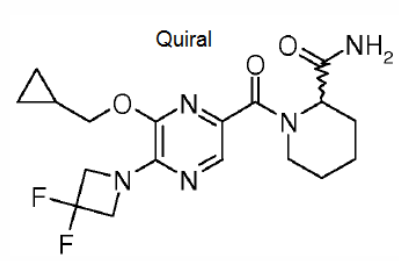
amida del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 100 mg, 0,351 mmol) y el clorhidrato de la amida del ácido 4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico (ejemplo 34d; 68,9 mg, 0,386 mmol) y se aisló (133 mg, 93 %) en forma de espuma de color blanco; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 410,2004 [MH^+].

Ejemplo 36

amida del ácido (-)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-di-fluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-piperidin-2-carboxílico

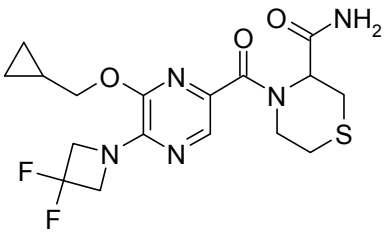


Se separaron los enantiómeros de la amida del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-piperidin-2-carboxílico (ejemplo 33) por HPLC quiral (Reprosil Chiral NR, etanol al 30 % en n-heptano). Se aisló el enantiómero (-) (48 mg, 44 %) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área picos UV/IEN) 100 %, 396,1842 [MH^+]; enantiómero (-), ~96 % ee; $\alpha_D^{20}(MeOH) = -28{,}9°$.

Ejemplo 37

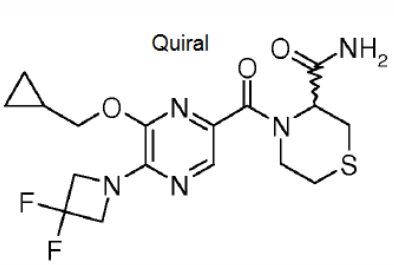
amida del ácido (-)-4-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-di-fluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-tiomorfolin-3-carboxílico

a) amida del ácido 4-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-di-fluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-tiomorfolin-3-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 1h, usando como materiales de partida el ácido 6-ciclopropil-metoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 100 mg, 0,351 mmol) y la 3-tiomorfolinacarboxamida (CAN 103742-31-0; 56,4 mg, 0,386 mmol) y se aisló (140 mg, 97 %) en forma de sólido de color blanquecino; CL-EM (área picos UV, IEN) 100 %, 414,1411 [MH^+].

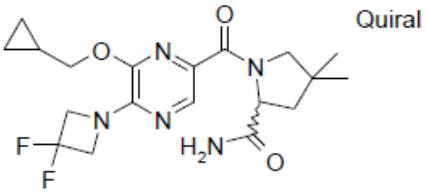
b) amida del ácido (-)-4-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-tiomorfolin-3-carboxílico



Se separaron los enantiómeros de la amida del ácido 4-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-tiomorfolin-3-carboxílico (ejemplo 37a) por HPLC quiral (Reprosil Chiral NR, etanol al 30 % en n-heptano). Se aisló el enantiómero (-) (48 mg, 39 %) en forma de sólido de color ligeramente amarillo; CL-EM (área picos UV/IEN) 100 %, 414,1405 [MH^+]; enantiómero (-), ~100 % ee; $\alpha_D^{20}(MeOH) = -42{,}4°$.

Ejemplo 38

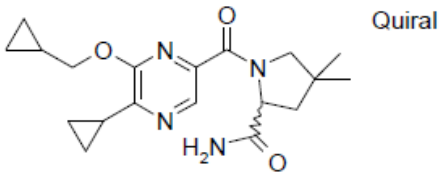
amida del ácido (-)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-di-fluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico



Se separan los enantiómeros de la amida del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico (ejemplo 35) por HPLC quiral (Reprosil Chiral NR, etanol al 20 % en n-heptano). Se aisló el enantiómero (-) (52 mg, 44 %) en forma de sólido de color blanco; CL-EM (área picos UV/IEN) 100 %, 410,2003 [MH^+]; enantiómero (-), ~100 % ee; $\alpha_D^{20}(MeOH) = -52{,}6°$.

Ejemplo 39

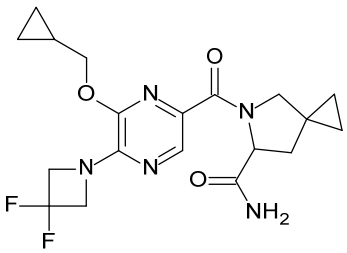
amida del ácido (-)-1-(5-ciclopropil-6-ciclopropil-metoxi-pirazin-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico



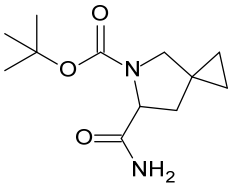
Se separaron los enantiómeros de la amida del ácido 1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico (ejemplo 34e) por HPLC quiral (Reprosil Chiral NR, etanol al 20 % en n-heptano). Se aisló el enantiómero (-) (52 mg, 41 %) en forma de espuma de color blanco; CL-EM (área picos UV/IEN) 100 %, 359,2082 [MH^+]; enantiómero (-), ~99 % ee; $\alpha_D^{20}(MeOH) = -79{,}4°$.

Ejemplo 40

(±)-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidin-1-il)pirazin-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida

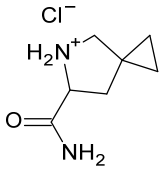


a) (±)-6-carbamoil-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió el carbonildiimidazol (211 mg, 1,3 mmol) a una solución enfriada con hielo del ácido (±)-5-(*terc*-butoxi-carbonil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxílico (CAN 1454843-77-6, 112 mg, 464 µmol) en DMF (1 ml). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 2 h. Enfriando con hielo se hizo burbujear gas NH_3 durante 10 min a través de la mezcla de reacción. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 72 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre 30 ml de agua-hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/salmuera (20 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título (54 mg, 48 %) en forma de aceite incoloro, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación, EM (IEN) 141,1 [$MH\text{-}Boc^+$].

b) clorhidrato de la (±)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida



Se agitó a temperatura ambiente durante 4 h una solución del (±)-6-carbamoil-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 40a, 65 mg, 270 µmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (1,4 ml). Se retiró el disolvente a presión reducida, para dar el compuesto del título (55 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite de color

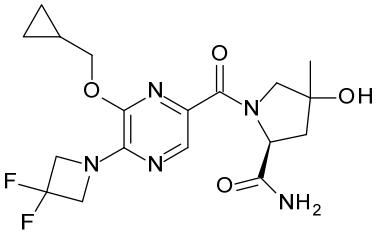
ligeramente amarillo, que se usó para el paso siguiente sin más purificación, CL-EM 141,1023 [MH^+].

c) (±)-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidin-1-il)pirazin-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida

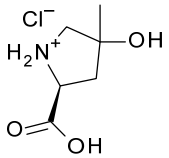
En atmósfera de argón se añadió el tetrafluorborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (38,3 mg, 119 µmol) a una solución del ácido 6-(ciclo-propilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidin-1-il)pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 20 mg, 70,1 µmol), el clorhidrato de la (±)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida (ejemplo 40b, 18,6 mg, 105 µmol) y la DIEA (34,1 mg, 45,2 µl, 264 µmol) en dioxano (150 µl). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 d, se vertió sobre hielo/NaOH 0,1 M (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/HCl 0,1 N (25 ml) y agua-hielo/salmuera (25 ml) hasta pH 6. Las fases orgánicas combinadas, se secaron con Na_2SO_4 y se filtraron. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el producto en bruto por HPLC prep. (ACN/HCOOH = 98/2 %, Gemini NX 3u), para dar el compuesto del título (18 mg, 63 %) en forma de sólido de color blanquecino, EM (IEN) 408,3 [MH^+].

Ejemplo 41

(2S)-1-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidin-1-il)pirazin-2-carbonil]-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxamida

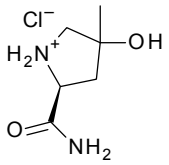


a) clorhidrato del (2S)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 4 h una solución del (2S)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-metilo (CAN 1367552-84-8, 466 mg, 1,8 mmol) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (8,99 ml, 36 mmol). Se retiró el disolvente a presión reducida, para dar el compuesto del título (446 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido de pardo, que se usó para el paso siguiente sin más purificación, EM (IEN) 160,1 [MH^+].

b) clorhidrato de la (2S)-4-Hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxamida



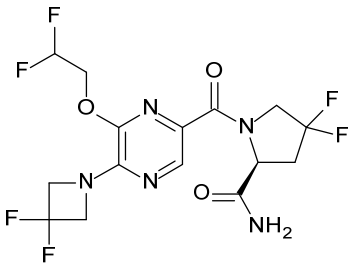
Se agitó a temperatura ambiente durante 2 d una solución del clorhidrato del (2S)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (ejemplo 41a, 446 mg, 2,28 mmol) en una solución 7 M de amoníaco en metanol (6,51 ml, 45,6 mmol). Se vertió la mezcla de reacción sobre agua-hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Se concentró la fase acuosa al vacío. Se suspendió el residuo en metanol y EtOAc. Se separó el sólido por filtración. Se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (2 ml), se filtró y se concentró el líquido filtrado al vacío, para dar el compuesto del título (550 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido marrón, que se usó para el paso siguiente sin más purificación, EM (IEN) 144,1 [MH^+].

c) (2S)-1-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)pirazin-2-carbonil]-4-hidroxi-4-metil-pirrolidin-2-carboxamida

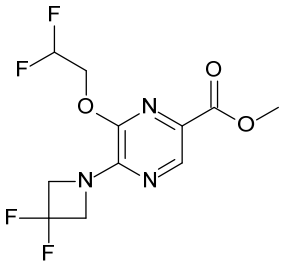
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 40c se hizo reaccionar el ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluorazetidin-1-il)pirazin-2-carboxílico (ejemplo 2d, 50 mg, 175 µmol) con el clorhidrato de la (2S)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxamida (ejemplo 41b, 31,7 mg, 175 µmol), obteniéndose el compuesto del título (12 mg, 13 %) en forma de aceite ligeramente amarillo, EM (IEN) 412,3 [MH^+].

Ejemplo 42

(2S)-1-[5-(3,3-difluorazetidin-1-il)-6-(2,2-difluoro-etoxi)pirazin-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxamida

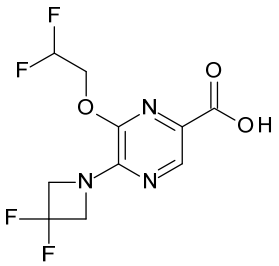


a) 5-(3,3-difluorazetidin-1-il)-6-(2,2-difluoretoxi)-pirazin-2-carboxilato de metilo



Se añadió a temperatura ambiente durante 30 minutos el 2-metilpropan-2-olato de litio (3,39 ml, 7,47 mmol) a una solución del 6-bromo-5-(3,3-difluorazetidin-1-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (CAN 1432507-18-0, 1 g, 3,25 mmol) y 2,2-difluoretanol (CAN 359-13-7, 346 mg, 267 µl, 4,22 mmol) en DMF (6,67 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 70 ºC y se agitó durante 20 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió agua-hielo (50 ml) y HCl 2 N (8 ml). Se forma un precipitado de color pardo que se filtró y se purificó por cromatografía de columna, para obtener compuesto del título (77 mg, 7 %) en forma de sólido de color ligeramente amarillo; EM (IEN) m/e = 310,1 [MH^+].

b) ácido 5-(3,3-difluorazetidin-1-il)-6-(2,2-difluoro-etoxi)pirazin-2-carboxílico



Se agitó a temperatura ambiente durante 12 h una solución del 5-(3,3-difluorazetidin-1-il)-6-(2,2-difluoretoxi)-pirazin-2-carboxilato de metilo (ejemplo 42 a, 77 mg, 249 µmol) y el hidróxido de litio hidratado (12,5 mg, 299 µmol) en tetrahidrofurano (500 µl) y agua (50 µl). Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo/HCl 0,1 N (1 x 25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados, se lavaron con hielo/salmuera (25 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad, para dar el compuesto del título (68 mg, 93 %) en forma de sólido de color blanquecino; EM (IEN) m/e = 296,1 [MH^+].

c) (2S)-1-[5-(3,3-difluorazetidin-1-il)-6-(2,2-difluoro-etoxi)pirazin-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxamida

Se añadió el tetrafluorborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (46,2 mg, 144 µmol) a una solución del ácido 5-(3,3-difluorazetidin-1-il)-6-(2,2-difluoretoxi)pirazin-2-carboxílico (ejemplo 42 b, 25 mg, 84,7 µmol), el clorhidrato de la (2S)-4,4-difluoro-2-pirrolidinacarboxamida (CAN 426844-51-1, 19,0 mg, 102 µmol) y la DIEA (41,0 mg, 54,4 µl, 318 µmol) en dioxano (500 µl). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 d, se vertió sobre hielo/0,1 N HCl (1 x 25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua-hielo/salmuera (1 x 25 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. Se cristalizó el producto en bruto en EtOAc y heptano, para obtener el compuesto del título (19 mg, 53 %) en forma de sólido de color blanquecino; EM (IEN) m/e = 428,1161 [MH^+].

Ejemplo 43

Ensayos farmacológicos

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

Ensayo de fijación de radioligando

La afinidad de los compuestos de la invención con el receptor de canabinoides CB1 se determinó usando como radioligando 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-[H^3] (Perkin Elmer) 1,5 y 2,6 nM, respectivamente. La fijación se realizó en un tampón apropiado (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 $MgCl_2$, 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 ºC durante 1 h. La reacción se terminó con una filtración rápida a través de placas de microfiltróción recubiertas con un 0,5 % de polietilenimina (UniFilter GF/B filter plate; Packard). Se analizó el material radioactivo fijado en forma de Ki empleando un análisis de regresión no lineal (Activity Base, ID Business Solution, Limited), los valores Kd del CP-55,940-[H^3] se determinaron en ensayos de saturación. Los compuestos de la fórmula (I) tienen una afinidad excelente con el receptor de CB2, dicha afinidad se siuó 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.

Ensayo cAMP

Las células CHO que se expresan en los receptores de CB1 o CB2 humanos se sembraron 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, nº 3904) en DMEM (Invitrogen, nº 31331), 1x suplemento HT, con un 10 % de suero fetal bovino y se incubaron con un 5 % CO_2 y a 37 ºC en un incubador humidificado. Se sustituyó el medio de cultivo por el tampón bicarbonato de Krebs Ringer con 1 mM IBMX y se incubaron a 30 ºC durante 30 min. Se añadieron los compuestos en un volumen final de ensayo de 100 µl y se incubaron a 30 ºC durante 30 min. Usando el kit de detección llamado cAMP-Nano-TRF (Roche Diagnostics) se interrumpió el ensayo con la adición de 50 µl de reactivo de lisis (Tris, NaCl, 1,5 % Triton X100, 2,5 % NP40, 10 % NaN_3) y 50 µl de soluciones de detección (20 µM mAb Alexa700-cAMP 1:1 y 48 µM rutenio-2-AHA-cAMP) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se midió 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 hizo 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 determinó el contenido de cAMP como función de una curva patrón que abarca desde 10 µM a 0,13 nM de cAMP.

Los valores CE_{50} se determinan empleando un análisis de tipo Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores CE_{50} de un amplio abanico de agonistas de canabinoides 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 CE_{50} inferiores a 0,5 µM y tienen una selectividad con respecto al CB1 según el ensayo correspondiente que es por lo menos 10 mayor. Los compuestos particulares de la invención son agonistas del CB2 con un valor CE_{50} inferiors a 0,5 µM y una selectividad con respecto al CB1 en el ensayo correspondiente por lo menos 500 veces mayor.

Por ejemplo, los siguientes compuestos tienen los siguientes valores CE_{50}, obtenidos en el ensayo funcional cAMP recién descrito.

Ejemplo	CB2 humano CE_{50} [µM]	CB1 humano CE_{50} [µM]
1	0,0573	>10
2	0,0049	>10
3	0,004	>10
4	0,0043	>10
5	0,0817	>10
6	0,2569	>10
7	0,0032	>10
8	0,0298	>10
9	0,0199	>10
10	0,015	>10
11	0,0068	>10
12	0,0092	>10
13	0,0685	>10
14	0,0146	>10
15	0,0112	>10
16	0,1907	>10
17	0,1404	>10
18	0,0235	>10
19	0,0057	>10
20	0,3157	>10
21	0,0043	>10
22	0,2524	>10
23	0,0184	>10
24	0,3331	>10
25	0,1097	>10
26	0,1236	>10
27	0,2712	>10
28	0,2041	>10
29	0,0088	>10
30	0,0263	>10
31	0,1296	>10
32	0,0812	>10
33	0,3296	>10
34	0,0016	>10
35	0,0115	>10
36	0,2167	>10
37	0,3083	>10
38	0,0014	>10
39	0,0103	>10
40	0,039	>10
41	0,090	>10
42	0,3097	>10

Ejemplo A

Pueden fabricarse por métodos convencionales comprimidos recubiertas de película que contengan los siguientes ingredientes:

Ingredientes	por comprimido	
núcleo:		
compuesto de la 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

Ingredientes	por comprimido	
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el principio 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, para producir núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la de película de recubrimiento recién descrita.

Ejemplo B

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

Ingredientes	por cápsula
compuesto de la 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.

Ejemplo C

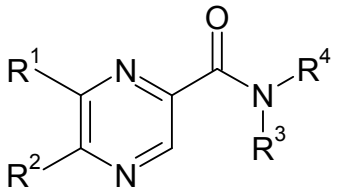
Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

Compuesto de la 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

Se disuelve el principio 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 filtró la solución, se envasa en viales, usando una cantidad en exceso apropiada y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en la que:

R^1 es cicloalquilalcoxi o haloalcoxi;
R^2 es cicloalquilo o haloazetidinilo;
R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre alquilo, alcoxi, alcoxialquilo y alcoxicarbonilalquilo;
o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que el heterociclilo es el pirrolidinilo, morfolinilo, oxomorfolinilo, 2-oxo-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 7-oxa-4-azaespiro-[2.5]octilo, piperazinilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octilo, piperidinilo, tiomorfolinilo o 5-azaespiro[2.4]heptilo, y en el que el heterociclilo sustituido es un heterociclilo sustituido de una a cuatro veces con sustituyentes seleccionados con independencia entre alquilo, halógeno, aminocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, alquiltiocarbamoílo, alquilcarboniloxi e hidroxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es cicloalquilalcoxi.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^1 es ciclopropilmetoxi.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R^2 es ciclopropilo o difluorazetidinilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre alquilo, alcoxi y alcoxialquilo, o en el que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que el heterociclilo es el pirrolidinilo, morfolinilo o 5-azaespiro-[2.4]heptilo, y en el que el heterociclilo sustituido es un heterociclilo sustituido de una a tres veces con sustituyentes seleccionados con independencia entre alquilo, halógeno y aminocarbonilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre metilo, *terc*-butilo, metoxietilo o metoxibutilo, o en el que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un dimetilmorfolinilo, dimetilpirrolidinilo, (aminocarbonil)(difluoro)pirrolidinilo, (aminocarbonil)-(dimetil)pirrolidinilo o (aminocarbonil)5-azaespiro[2.4]-heptilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, seleccionado entre

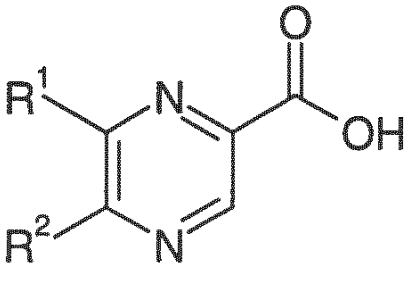
(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;
terc-butil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico;
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona;
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(1R,4R)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
terc-butil-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico;
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-metanona;
etil-isopropil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico;
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(7-oxa-4-aza-espiro[2.5]oct-4-il)-metanona;
éster etílico del ácido {*terc*-butil-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-amino}-acético;
(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico;
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-metanona;
(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carboxílico;
(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
éster metílico del ácido (S)-1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico;
(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-(7-oxa-4-aza-espiro[2.5]oct-4-il)-metanona;

amida del ácido(S)-1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carbonil)-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxílico;
amida del ácido (S)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxílico;
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona;
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
éster metílico del ácido (R)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carboxílico;
4-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-morfolin-2-ona;
dimetilamida del ácido (R)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbotióico;
1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il éster del ácido acético;
(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-il)-metanona;
(S)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-pirrolidin-3-il éster del ácido acético;
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-il)-metanona;
1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-3-metil-pirrolidin-3-il éster del ácido acético;
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-il)-metanona;
terc-butil-metil-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
[5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
amida del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-piperidin-2-carboxílico;
amida del ácido 1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico;
amida del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico;
amida del ácido (-)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-piperidin-2-carboxílico;
amida del ácido (-)-4-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-tiomorfolin-3-carboxílico;
amida del ácido (-)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico;
amida del ácido (-)-1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico;
(±)-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pirazin-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida;
(2S)-1-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pirazin-2-carbonil]-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxamida; y
(2S)-1-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxamida.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 seleccionado entre

terc-butil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico;
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona;
terc-butil-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico;
(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carboxílico;
(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-il)-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
amida del ácido (S)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxílico;
[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
amida del ácido 1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-pirazin-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico;
amida del ácido (-)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico; y
(±)-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pirazin-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



(II),

en presencia de NHR^3R^4, un agente de acoplamiento amídico y una base, en el que de R^1 a R^4 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 y un vehículo terapéuticamente inerte.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 para su uso en el tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retinal, retinopatía de prematuro, síndrome de isquemia ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis.