

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 604**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2012 E 12766991 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2763992**

54 Título: **Nuevas N-acil-5,6,7,(8-sustituido)-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3a]pirazinas quirales, como antagonistas selectivas del receptor de NK-3, composición farmacéutica y métodos para uso en trastornos mediados por el receptor de NK-3**

30 Prioridad:

03.10.2011 EP 11183678
03.10.2011 EP 11183692
03.10.2011 EP 11183681
03.10.2011 EP 11183679
05.10.2011 US 201161543611 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.06.2016

73 Titular/es:

EUROSCREEN S.A. (100.0%)
Rue Adrienne Bolland 47
6041 Gosselies, BE

72 Inventor/es:

HOVEYEDA, HAMID;
DUTHEUIL, GUILLAUME;
FRASER, GRAEME;
ROY, MARIE-ODILE;
EL BOUSMAQUI, MOHAMED y
BATT, FRÉDÉRIC

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 572 604 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

Nuevas N-acil-5,6,7,(8-sustituido)-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pirazinas quirales, como antagonistas selectivas del receptor de NK-3, composición farmacéutica y métodos para uso en trastornos mediados por el receptor de NK-3

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos N-acil-5,6,7,(8-sustituido)-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pirazinas incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos que son antagonistas selectivos para el receptor de neuroquinina 3 (NK-3) y son útiles como compuestos terapéuticos, particularmente en el tratamiento y/o prevención de una amplia gama de enfermedades del SNC y enfermedades y trastornos periférico.

La presente invención también se refiere a una nueva síntesis quiral de compuestos intermedios de 5,6,7,(8-sustituido)-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazina para uso en la síntesis de ingredientes farmacéuticos activos, tales como antagonistas selectivos para el receptor de neuroquinina 3 (NK-3), especialmente el N-acil-5,6,7,(8-sustituidos) tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas de la invención. La invención también se refiere a nuevos compuestos intermedios de 5,6,7,(8-sustituido)tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3,a]pirazinas obtenidos mediante la síntesis quiral de la invención, así como a nuevos compuestos intermedios de esta síntesis.

Antecedentes de la invención

Los receptores de taquicinina son el objetivo de una familia de péptidos relacionados estructuralmente que incluyen la sustancia P (SP), neuroquinina A (NKA) y neuroquinina B (NKB), denominados colectivamente "taquicininas". Las taquicininas son sintetizadas en el sistema nervioso central (SNC) y los tejidos periféricos, en donde ejercen una variedad de actividades biológicas. Se conocen tres receptores de taquicinina que se denominan receptores de neuroquinina 1 (NK-1), neuroquinina 2 (NK-2) y neuroquinina 3 (NK-3). Los receptores de taquicinina pertenecen a los siete receptores tipo rodopsina acoplados a la proteína G de la membrana. La SP tiene la más alta afinidad y se cree que es el ligando endógeno de NK-1, NKA para el receptor de NK-2 y NKB para el receptor de NK-3, aunque existe reactividad cruzada entre estos ligandos. Los receptores de NK-1, NK-2 y NK-3 han sido identificados en diferentes especies. Los receptores de NK-1 y NK-2 se expresan en una amplia variedad de tejidos periféricos y los receptores de NK-1 también se expresan en el SNC; mientras que los receptores de NK-3 se expresan principalmente en el SNC.

Los receptores de neuroquinina median una variedad de efectos biológicos estimulados por taquicinina que incluyen la transmisión de señales neuronales de excitación en el SNC y la periferia (por ejemplo, dolor), la modulación de la actividad contráctil del músculo liso, la modulación de las respuestas inmunes e inflamatorias, la inducción de efectos hipotensores a través de la dilatación de la vasculatura periférica y la estimulación de las secreciones de las glándulas endocrinas y exocrinas.

En el SNC, el receptor de NK-3 se expresa en regiones que incluyen la corteza medial prefrontal, el hipocampo, el tálamo y la amígdala. Por otra parte, los receptores de NK-3 se expresan en las neuronas dopaminérgicas. La activación de los receptores de NK-3 se ha demostrado que modula la liberación de dopamina, acetilcolina y serotonina lo que sugiere una utilidad terapéutica para los moduladores del receptor de NK-3 para el tratamiento de una variedad de trastornos que incluyen trastornos psicóticos, ansiedad, depresión, esquizofrenia, así como obesidad, dolor o inflamación (Exp. Dictamen Ther. Patentes (2000), 10 (6), 939-960; Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2 (7), 950-956 y Current Pharmaceutical Design, 2010, 16, 344-357).

La esquizofrenia se clasifica en subgrupos. El tipo paranoide se caracteriza por delirios y alucinaciones y ausencia de trastornos del pensamiento, comportamiento desorganizado, y aplanamiento afectivo. En el tipo desorganizado, que también se denomina 'esquizofrenia hebefrénica' en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), trastornos del pensamiento y el afecto plano están presentes juntos. En el tipo catatónico, son evidentes trastornos psicomotores prominentes, y los síntomas pueden incluir estupor catatónico y flexibilidad cerosa. En el tipo indiferenciado, los síntomas psicóticos están presentes, pero no se han cumplido los criterios para los tipos paranoide, desorganizado, catatónico. Los síntomas de la esquizofrenia normalmente se manifiestan en tres grandes categorías, es decir, los síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos son aquellos que representan un "exceso" de experiencias normales, tales como alucinaciones y delirios. Los síntomas negativos son aquellos en los que el paciente sufre de una falta de experiencias normales, tales como anhedonia y la falta de interacción social. Los síntomas cognitivos se relacionan con el deterioro cognitivo en los esquizofrénicos, tales como la falta de atención sostenida y déficits en la toma de decisiones. Los fármacos antipsicóticos actuales (APD) son bastante éxitos en el tratamiento de los síntomas positivos, pero no les va tan bien con los síntomas negativos y cognitivos. Contrariamente a esto, se ha demostrado clínicamente que los antagonistas de NK3 mejoran tanto los síntomas positivos como los negativos en los esquizofrénicos (Meltzer y colaboradores, Am. J. Psychiatry, 161, 975-984, 2004) y mejoran el comportamiento cognitivo de los esquizofrénicos (Curr. Opin. Invest. Drug, 6, 717-721, 2005).

En ratas, estudios morfológicos proporcionan evidencia de interacciones putativas entre las neuronas de NKB y el eje reproductivo hipotalámico (Krajewski y colaboradores, J. Comp. Neurol., 489 (3), 372-386, 2005). En las neuronas de núcleo arqueado, la expresión de NKB se localiza conjuntamente con un receptor α de estrógeno y dinorfina, implicados

en la regeneración de progesterona para la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (Burke y colaboradores, J. Comp. Neurol, 498 (5), 712–726, 2006; Goodman y colaboradores, Endocrinology, 145, 2959–2967, 2004). Por otra parte, el receptor de NK-3 se expresa altamente en el núcleo arqueado del hipotálamo en las neuronas que están involucradas en la regulación de la liberación de GnRH.

El documento WO 00/43008 da a conocer un método de supresión de la producción de gonadotropina y/o de andrógenos con antagonistas específicos del receptor de NK-3. Más particularmente, la solicitud WO 00/43008 se refiere a la reducción del nivel de la hormona luteinizante (LH) en sangre mediante la administración de un antagonista del receptor de NK-3. Al mismo tiempo o, alternativamente, con la supresión de la gonadotropina, el documento WO 00/43008 también se refiere a la supresión de la producción de andrógenos con antagonistas del receptor de NK-3. Recientemente se ha postulado que la NKB actúa sobre las neuronas en forma autosináptica sobre las neuronas kisspeptinas en el núcleo arqueado para sincronizar y dar forma a la secreción pulsátil de kisspeptina y dirigir la liberación de GnRH a partir de fibras en la eminencia mediana (Navarro y colaboradores, J. of Neuroscience, 23, 2009 – páginas 1859–11866). Todas estas observaciones sugieren una utilidad terapéutica para moduladores del receptor de NK-3 para las enfermedades que dependen de hormonas sexuales.

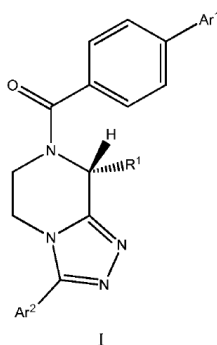
Los ligandos no peptídicos han sido desarrollados para cada uno de los receptores de taquicina. Algunos de ellos han sido descritos como moduladores duales capaces de modular tanto receptores de NK-2 como de NK-3 (WO 06/120478). Sin embargo, los antagonistas conocidos del receptor no peptídico de NK-3 sufren de una serie de inconvenientes, especialmente un pobre perfil de seguridad y penetrabilidad limitada del SNC que pueden limitar el éxito de estos compuestos en desarrollo clínico.

Sobre esta base, nuevos antagonistas potentes y selectivos del receptor de NK-3 pueden ser de valor terapéutico para la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos periféricos y del SNC en los que están involucrados NKB y los receptores de NK-3.

Los antagonistas del receptor de neuroquinina 3 (NK-3)

Por consiguiente, la invención abarca compuestos de Fórmula general I, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, así como métodos de uso de tales compuestos o composiciones que comprenden tales compuestos como antagonistas para el receptor de NK-3. Los compuestos de Fórmula I son N-acil-5,6,7,(8-sustituido)-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3,a]pirazinas. Los compuestos de la invención se describen en general en la solicitud internacional de patente PCT/EP2011/055218, pero ninguno se ejemplifica específicamente en la misma.

En un aspecto general, la invención proporciona compuestos de la Fórmula general I:

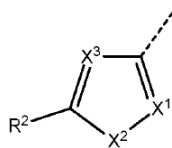


y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

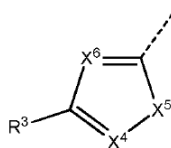
Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido, fenilo no sustituido, o 4-fluorofenilo;

R¹ es H o metilo;

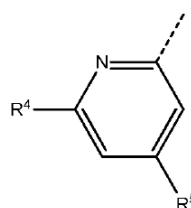
Ar² es de Fórmula general (i), (ii) o (iii):



(i)



(ii)



(iii)

en donde

R² es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alqueno de 2 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo di(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)amino;

X¹ es N o C–R⁶ en donde R⁶ es H, flúor o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

X² es O o S;

X³ es N, o X³ es CH con la condición de que X¹ es N y X² es N–R⁷ en donde R⁷ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado o ciclopropilo;

R³ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono;

X⁴ es N o C–R⁸, en donde R⁸ es H o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

X⁵ es O o S;

X⁶ es N, o X⁶ es CH con la condición de que X⁴ es N y X⁵ es N–R⁹ en donde R⁹ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado o ciclopropilo;

R⁴ es halo, ciano, metilo o hidroxilo;

R⁵ es H o halo;

con la condición de que cuando Ar² es de Fórmula (iii), entonces R¹ es metilo; y el compuesto de Fórmula I no es (3–(2–isobutiltiazol–4–il)–5,6–dihidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirazin–7(8H)–il) (4–(tiofen–2–il)fenil)metanona;

[1,1'–bifenil]–4–il(8–metil–3–(6–metilpiridin–2–il)–5,6–dihidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirazin–7(8H)–il)metanona;

(8–metil–3–(6–metilpiridin–2–il)–5,6–dihidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirazin–7(8H)–il) (4–(tiofen–2–il)fenil)metanona.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también se refiere al uso de los compuestos anteriores o sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables como moduladores de receptores de NK–3, preferiblemente como antagonistas de receptores de NK–3.

También se divulgan métodos de tratamiento y/o prevención de la depresión, la ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo síndrome de intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, trastornos reproductivos, anticoncepción y enfermedades dependientes de hormonas sexuales que incluyen, pero sin limitarse a hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma metastásico de próstata, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, fibroma uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome de HAIR–AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis de ovario (HAIR–AN con hiperplasia de las células tecales luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, captura de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor de ovario o adrenal virilizante), menorragia y adenomiosis comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sales o un solvato farmacéuticamente aceptables de Fórmula I, a un paciente que requiera del mismo. Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano.

También se divulgan métodos de tratamiento para trastornos ginecológicos e infertilidad. En particular, la invención proporciona métodos para suprimir la oleada de LH en la concepción asistida que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sales o solvato farmacéuticamente aceptables de Fórmula I, a un paciente que requiera del mismo. Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente una mujer.

También se divulgan métodos para afectar la producción de andrógenos para causar la castración masculina y para inhibir el impulso sexual en los delincuentes sexuales masculinos que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sales o solvato farmacéuticamente aceptables de Fórmula I, a un paciente que requiera del mismo. Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un hombre.

También se divulga el uso de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo como medicamento. Preferiblemente, el medicamento se utiliza para el tratamiento y/o prevención de la depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno hiperactividad con de déficit de atención (ADHD), dolor, convulsiones, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo el síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, problemas de reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de hormonas sexuales incluyendo, pero no limitado a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastásico, cáncer

testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroso uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), trastorno disfórico premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis de ovario (HAIR-AN con hiperplasia de las células de la teca luteinizadas en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico o suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis. El medicamento también se puede usar para el tratamiento de trastornos ginecológicos, infertilidad y para afectar la producción de andrógenos para causar castración masculina.

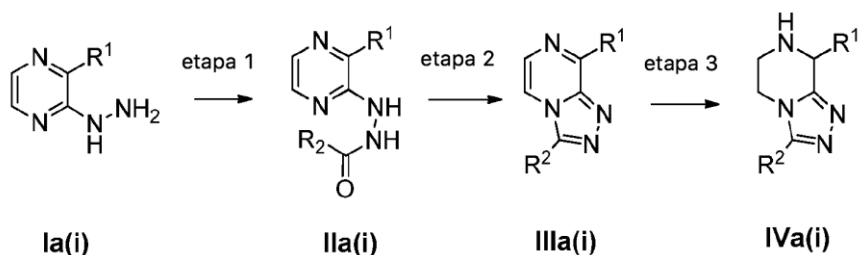
Síntesis quiral de compuestos de 5,6,7,(8-sustituido)tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

La N-acil-5,6,7,(8-sustituido)-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina de Fórmula general I de la invención se puede preparar de diferentes maneras con reacciones conocidas para una persona experta en la técnica.

El solicitante propone además aquí una nueva síntesis quiral para los compuestos de la invención y especialmente para los compuestos intermedios (R)-8-sustituido-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazina que pueden ser convertidos en compuestos de Fórmula I por N-acilación.

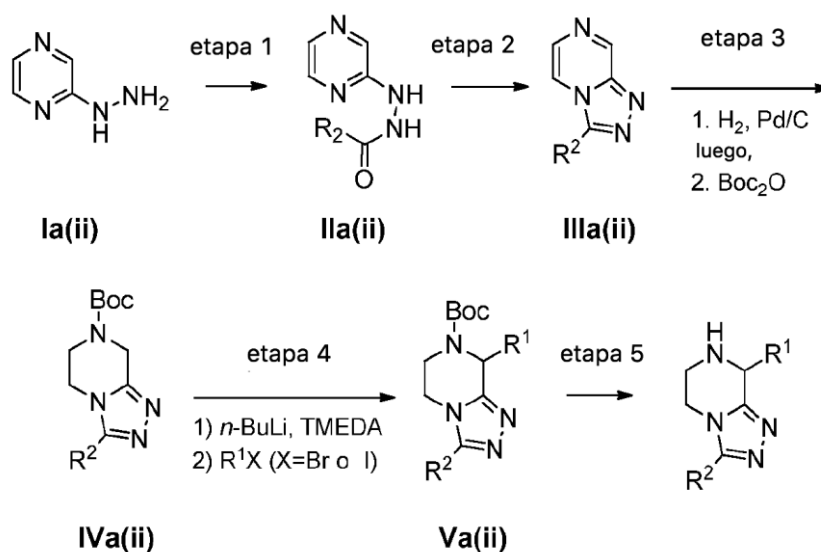
Se conocen diferentes enfoques de síntesis que son de relevancia general para la síntesis de (R)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina en la literatura. Los ejemplos a continuación y las condiciones experimentales de enfoques relevantes proporcionados son únicamente ilustrativos.

En el Método A(i) (véase el Esquema A), se forma el núcleo de [1,2,4] triazolopiracina IIIa A(i) por acetilación de 2-hidrazidopirazina (etapa 1), seguido por una reacción de ciclodeshidratación (etapa 2), usando procedimientos familiares para aquellos expertos en la técnica. Esta metodología fue inicialmente desarrollada por Nelson y Potts (J. Org. Chem. 1962, 27, 3243 – 3248). La reducción posterior del anillo de pirazina con H_2/Pd produce la [1,2,4]triazolo[4,3-a] piperazina (etapa 3). Este método está bien descrito en la literatura y ha sido utilizado, por ejemplo, en la síntesis de Merck de sitagliptina (Hansen, K. B. y colaboradores. Org. Proceso Res. Dev. 2005, 9, 634 – 639 y las referencias allí). Sin embargo, i) el examen detenido de la lectura existente indica que este procedimiento se utiliza generalmente con sustratos en donde $R^1 = H$ (es decir, análogos no quirales, consultar el Esquema A), y ii) que la aplicación de este método para preparar una variante de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piperazina quiral de Fórmula general IVa (i) (en el Método A(i)) no ha sido divulgado. La escasez de ejemplos de sustratos de pirazina en donde $R^1 \neq H$ en esta metodología puede ser debida a la dificultad de la etapa de reducción de la pirazina; notable en este sentido es el hecho de que en el procedimiento escalado del proceso optimizado reportado por Hansen y colaboradores, la reducción de la pirazina ($R^1 = H$) reducción (etapa 3, Esquema A) procede con un rendimiento de sólo 51%. Además del problema del rendimiento químico, el acceso a los sustratos quirales a través de la reducción de los sustratos de [1,2,4] triazolopiracina en donde $R^1 \neq H$ requeriría el reto adicional de condiciones de hidrogenación asimétricas eficientes (en términos tanto de rendimiento como de pureza quiral); este es actualmente un procedimiento no conocido por el solicitante. Por lo tanto, la aplicación del Método A(i) para la síntesis quiral de estructuras de [1,2,4]triazolo[4,3-a] piperazina es hasta ahora desconocido.



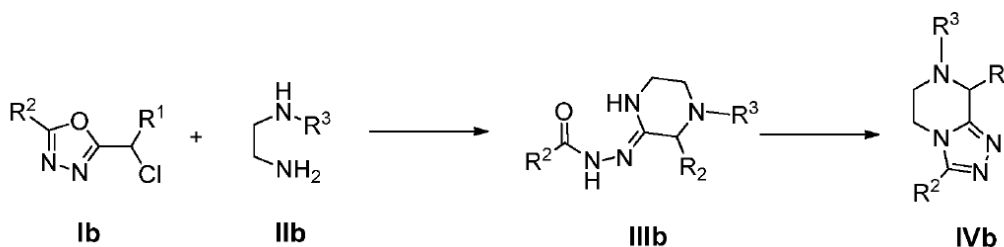
Esquema A: Método A(i)

El Método A(ii) (consultar el Esquema B) es una variación sobre el Método A(i) por lo cual se evita la reducción de los sustratos de [1,2,4] triazolopiracina sustituida con $R^1 \neq H$. Este método ha sido reportado por el grupo Merck en sus estudios relacionados con la sitagliptina (véase, por ejemplo, Kowalchick, J. E. y colaboradores. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 5934 – 5939), en donde se desprotonan los compuestos intermedios protegidos con Boc representados por la Fórmula general IVa(II) con una base fuerte, tal como n-butil-litio, en presencia de tetrametilendiamina (TMEDA), seguido por tratamiento del anión así generado con un electrófilo tal como un haluro de alquilo (etapa 4, Esquema B). La variante quiral de esta metodología no ha sido reportada en la literatura.



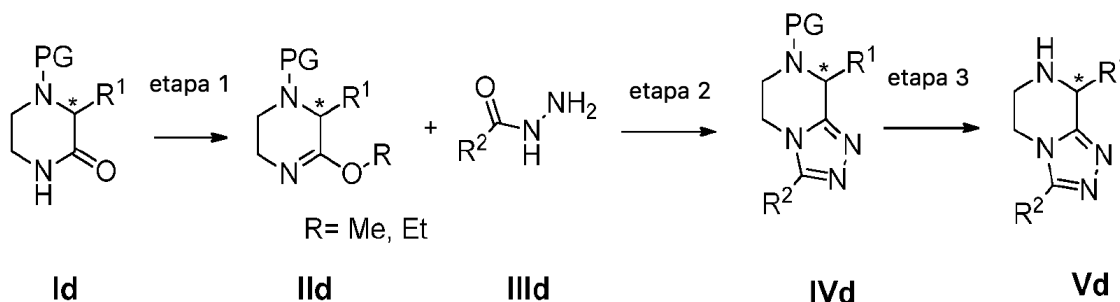
Esquema B: Método A(ii)

- 5 Inspirado por el trabajo anterior de Makino y Kato (JPO 16128261 (A), 1994), otro enfoque alternativo para la síntesis de [1,2,4]triazolo[4,3-a] piperazinas se desarrolló utilizando clorometiloxadiazoles como un reactivo clave (Balsells, J. y colaboradores. Org. Lett. 2005, 7, 1039–1042). Esta metodología (Método B) se representa en el Esquema C a continuación. Como lo reportan Balsells y colaboradores, sin embargo, este enfoque procede en un alto rendimiento sobre todo cuando esta presente el grupo $R^2 = CF_3$ que quita electrones con fuerza en el reactivo clorometiloxadiazol.
- 10 Además, el mecanismo sugerido por los citados autores haría que la aplicación de esta estrategia fuera poco probable, sino imposible, para una síntesis quiral de los compuestos intermedios IVb (consultar el Esquema C). De hecho, en la literatura actual se describen únicamente productos racémicos o aquirales utilizando este enfoque. Por lo tanto, la aplicación del Método B a la preparación de estructuras de [1,2,4]triazolo[4,3-a] piperazina nunca ha sido divulgado.



Esquema C: Método B

- 20 Otro método bien conocido para la preparación de las estructuras que contienen [1,2,4]triazolo[4,3-a]piperazina se muestra en el Esquema D a continuación (Método C). La adición de acetilhidrazida a la imidato de piperazina (etapa 1) es seguida por ciclodeshidratación para formar el anillo triazolo funcionado (etapa 2). Este método está bien documentado en la literatura aunque ejemplificado únicamente a través de las estructuras racémicas o aquirales; por ejemplo: McCort, G. A.; Pascal, J. C. Tetrahedron Lett, 1992, 33, 4443–4446; Brockunier, L. L. y colaboradores WO 03/082817 A2; Chu–Moyer, M. Y. y colaboradores. Patente de los Estados Unidos No. 6.414.149 B1; Banka, A. y colaboradores. WO2009/089462 A1. De acuerdo a lo que conoce, el solicitante no sabe de ningún reporte publicado de la aplicación de este método para la obtención de productos quirales partiendo de piperazinonas quirales (como se muestra en el Esquema D).

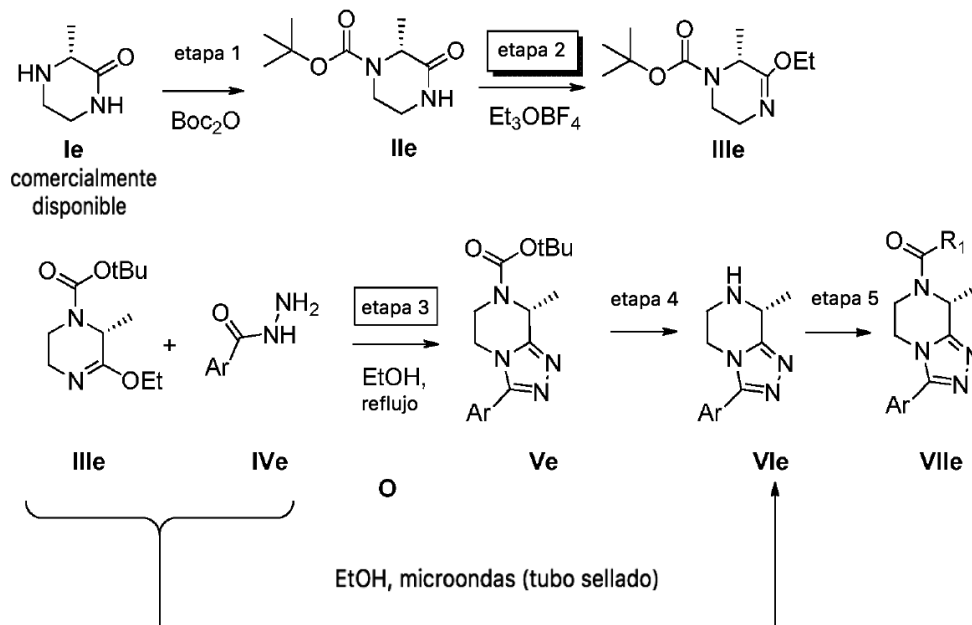


El símbolo * indica una configuración bien definida en el centro del carbono al lado del cual se coloca dicho símbolo, es decir, el átomo de carbono al cual se une el grupo R¹ en el presente esquema.

Esquema D: Método C

5

Una síntesis de (R)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazina compuestos a través de Método General C se ha descrito previamente en la solicitud de patente internacional PCT/EP2011/055218 que está en el nombre del solicitante. La preparación descrito en la misma se representa en el Esquema E:



10

NB: Las etapas 2 y 3 son particularmente propensas a la racemización a pesar de la representación gráfica de los productos quirales para cada una de estas etapas en el Esquema anterior. Por lo tanto, la obtención de compuestos intermedios/productos de alta pureza quiral (> 80% de exceso enantiomérico) es factible, pero no de una manera reproducible.

15

Esquema E: Síntesis de compuestos intermedios de (R)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazina de acuerdo con el documento PCT/EP2011/055218.

20

Se preparó la cetopiperazina IIe protegida con Boc y luego convertida en el iminoéter IIIe utilizando el reactivo de Meerwein (por ejemplo, Et₃OBF₄). La reacción de ciclodeshidratación entre la hidracida de acilo IVe y el iminoéter antes mencionado se llevó a cabo ya sea bajo condiciones forzadas de reflujo térmico, o mediante la aplicación de irradiación excesiva de microondas en un tubo sellado típicamente para tiempos de reacción más prolongados (a menudo días). Cuando se utiliza la irradiación de microondas, la desprotección de N-Boc se produjo durante dicha etapa de ciclodeshidratación; por lo tanto, no fue típicamente necesario llevar a cabo una etapa de desprotección (es decir, IIIe + IVe → Vle en el Esquema E). Sin embargo, cuando se aplicaron las condiciones térmicas de ciclodeshidratación, se requirió la etapa de desprotección de Boc (es decir, IIIe + IVe → Ve → Vle).

25

30

Como se señaló en el Esquema E anterior, las etapas 2 y 3 tienen deficiencias que limitan significativamente la aplicación de dicho procedimiento para usos en los que se requiere la generación de compuestos intermedios o productos quirales de una manera reproducible, como con la preparación de un ingrediente farmacéuticamente activo, por ejemplo. La etapa 1 es la formación imidato de piperazina (es decir, IIe → IIIe) y la etapa 2 es la etapa ciclodeshidratación entre dicho imidato y la acetilhidrazida (es decir, IIIe + IVe → Ve).

35

Una desventaja importante del procedimiento del Esquema E es que la racemización del centro de carbono estereogénico se produjo con frecuencia en las etapas 2-3. En consecuencia, dicho procedimiento suministró productos finales que fueron únicamente de forma muy infrecuente de pureza quiral aceptable; de hecho, con mucha más frecuencia, el procedimiento del Esquema E produce productos finales representados por la Fórmula general VIIe, que corresponden a compuestos de Fórmula I de la presente invención, en lo que se considera esencialmente racémica por los expertos en la técnica. Como tal, dicho método no se puede utilizar en la práctica para preparar un ingrediente farmacéuticamente activo ya que este método no proporciona de forma confiable compuestos intermedios quirales (IIIe, Ve, Vle; Esquema E) y por lo tanto no se pueden utilizar de forma confiable para la obtención de productos quirales representados por la Fórmula general VIIe, que corresponden a compuestos de Fórmula I de la presente invención.

40

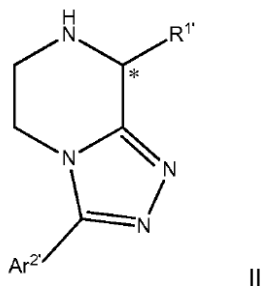
Otra desventaja del procedimiento del Esquema E es el tiempo de reacción excesivamente prolongado requerido para la etapa de ciclodeshidratación (Esquema E, IIIe + IVe \rightarrow Ve). Se requirieron siempre hasta varios días (bajo condiciones de reacción forzadas – véase más adelante) con sustratos representados por la Fórmula general II d (Esquema D) en donde $R \neq H$, es decir, los análogos más estéricamente apiñados, a diferencia del caso con sustratos aquirales representados por la Fórmula general II d (Esquema D) en donde $R = H$. Tales tiempos de reacción significativamente prolongados (varios días) no son prácticos para casos tales como una síntesis a escala con buenas prácticas de manufactura actuales (cGMP) necesaria para preparar un ingrediente farmacéuticamente activo para estudios clínicos.

Como se esbozó en el párrafo anterior, en el procedimiento del Esquema E, la etapa de ciclodeshidratación requiere condiciones extremadamente forzadas. Por lo tanto, se requirieron a menudo el uso de temperaturas elevadas a reflujo (para duraciones prolongadas), o adicionalmente con la aplicación esencialmente lo máximo posible (dentro del margen de seguridad experimental) de irradiación de microondas (recipiente sellado).

El solicitante recurrió a una síntesis racémica de 5,6,7,(8–metil)–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirazina seguido por una etapa adicional de purificación por HPLC preparativa quiral después de la formación del producto final de interés representado por la Fórmula general VII e en el Esquema E. Aunque es viable en pequeña escala para la fase inicial de investigación y desarrollo, este enfoque posee los problemas de escalabilidad en términos de tiempo, costo y aplicabilidad general para necesidades tales como el escalado de acuerdo con cGMP de ingredientes farmacéuticamente activos, por ejemplo.

Por lo tanto, existe la necesidad de mejorar el procedimiento de síntesis para la preparación de compuestos intermedios de 5,6,7,(8–sustituido) tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirazina como estereoisómeros puros para la síntesis de compuestos de la Fórmula general I de la presente invención.

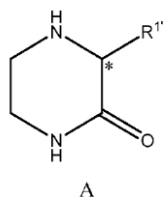
La invención por lo tanto también se refiere a un proceso de preparación de compuestos intermedios de 5,6,7,(8–sustituido)–tetrahidro–[2,4] triazolo [4,3–a] pirazina de Fórmula II



o sales o solvatos de los mismos, en donde

R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono, cada uno de dichos grupos alquilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halo o ésteres; y Ar^2 es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, estando cada uno de los grupos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de un grupo halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, alquilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, fusionado con el grupo arilo o heteroarilo puede ser una o más fracciones cicloalquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi; comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

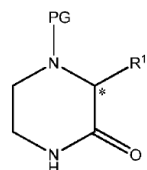
a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula A



en donde:

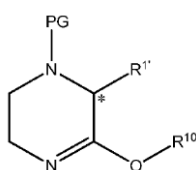
R^1 es como se definió anteriormente;

con un reactivo que resulta en un grupo protector N-sp³ (PG) en el nitrógeno de la amina del compuesto de Fórmula A, para obtener un compuesto de la Fórmula C



C;

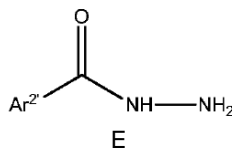
b) convertir el compuesto de Fórmula C con una sal de tri(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)oxonio a fin de obtener un compuesto de Fórmula D



D

en donde R¹ y PG son como se definieron anteriormente, y R¹⁰ es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, en presencia de una base;

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula D con un compuesto de Fórmula E

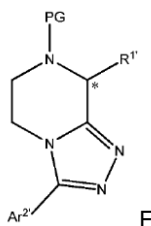


E

o una sal o solvato del mismo, en donde

Ar² se define como anteriormente con respecto a la Fórmula II;

a fin de obtener un compuesto de Fórmula F



F

en donde R¹, PG, and Ar² son como se definió anteriormente; y

d) desproteger el compuesto de Fórmula F con un reactivo de desprotección adecuado para producir un compuesto de Fórmula II o una sal o solvato del mismo.

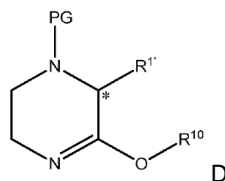
El proceso de la invención proporciona compuestos de Fórmula II o una sal o solvato de los mismos que tienen un buen exceso enantiomérico de hasta el 98% y posiblemente más de una forma reproducible.

El proceso de la invención procede con la retención de la estereoquímica con respecto al material de partida (3-sustituido)-piperazin-2-ona quiral, salvo en la medida en que la racemización se produce como reacción secundaria menor; por tanto, la configuración en la posición 8 del anillo se define por la configuración del material de partida quiral anteriormente mencionado.

De acuerdo con una realización ventajosa, mediante el uso del material de partida 3-sustituido-piperazin-2-ona, el proceso de la invención proporciona el acceso a compuestos 5,6,7,((R)-8-sustituido)-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]

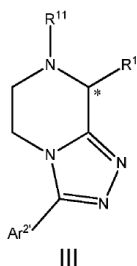
pirazina minimizando cualquier racemización interviniente durante el proceso.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula D



10 en donde R^{11} es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula II; PG es un grupo protector en donde el nitrógeno de la amina permanece como amina terciaria (es decir nitrógeno hibridado sp^3), en lo sucesivo denominado como grupo protector N- sp^3 ; y R^{10} es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, preferiblemente etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula III



o sales o solvatos de los mismos, en donde

20 R^{11} y Ar^2 son como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula II; y $R^{11'}$ es H o un grupo protector N- sp^3 ,

con la condición de que el compuesto de Fórmula III no es

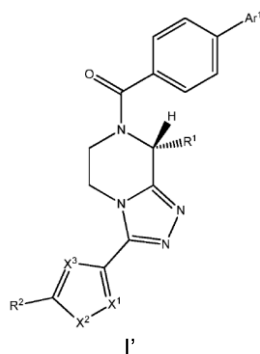
25 -Clorhidrato de (R)-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-feniltiazol,
 -Sal diclorhidrato de (R)-8-metil-3-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,
 -Sal clorhidrato de (R)-2-(4-clorofenil)-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol,
 -Sal clorhidrato de (R)-2-(4-fluorofenil)-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol,
 30 -(S)-8-metil-3-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,
 -(S)-2-(4-fluorofenil)-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol,
 -(S)-4-(4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-il)morfolina.

Descripción detallada

35 Compuestos

Como se señaló anteriormente, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, así como sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

40 De acuerdo con una realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula general I':



y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido, fenilo no sustituido, o 4-fluorofenilo;

R¹ es H o metilo;

R² es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alqueno de 2 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono o di(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)amino;

X¹ es N o C-R⁶ en donde R⁶ es H, flúor o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

X² es O o S;

X³ es N, o X³ es CH₃ con la condición de que X¹ es N y X² es N-R⁷ en donde R⁷ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado o ciclopropilo;

con la condición de que el compuesto de Fórmula I' no es (3-(2-isobutiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-il-2)fenil)metanona.

Los compuestos preferidos de Fórmula I' y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son aquellos en donde

Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido o fenilo no sustituido, preferiblemente Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido; y/o

R¹ es H o metilo, preferiblemente R¹ es metilo; y/o

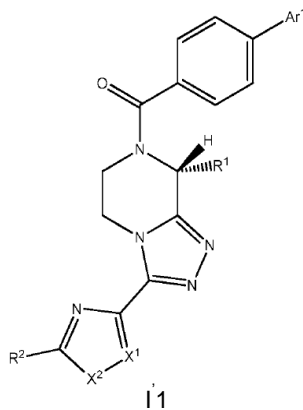
R² es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alqueno de 2 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, ciclopropilo o di(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)amino, preferiblemente R² es metilo, etilo, vinilo, isopropilo, isobutilo, fluoroalquilo de 1 átomo de carbono, ciclopropilo o dimetilamino, más preferiblemente R² es metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo o ciclopropilo, aún más preferiblemente R² es metilo, etilo o isopropilo; incluso más preferiblemente R² es metilo y/o

X¹ es C-R⁶ en donde R⁶ es H o metilo, preferiblemente X¹ es CH; y/o

X² es O o S, preferiblemente X² es S; y/o

X³ es N.

En una realización, los compuestos preferidos de Fórmula I' son aquellos de Fórmula I'1



y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde Ar¹, R¹, R², X¹ y X² son como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula I.

Los compuestos preferidos de Fórmula I'1 y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son aquellos en donde

Ar¹ es un tiofen-2-ilo no sustituido o fenilo no sustituido, preferiblemente Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido; y/o

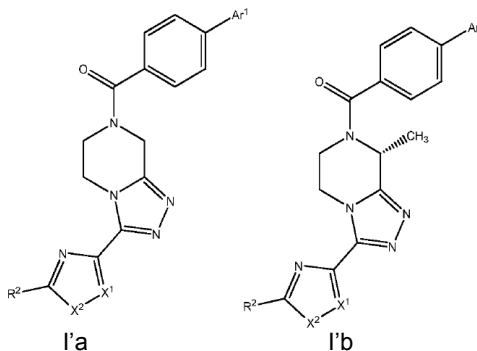
R¹ es H o metilo, preferiblemente R¹ es metilo; y/o

R² es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alqueno de 2 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, ciclopropilo o di(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)amino, preferiblemente R² es metilo, etilo, vinilo, isopropilo, isobutilo, fluoroalquilo C1, ciclopropilo o dimetilamino, más preferiblemente R² es metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo o ciclopropilo; aún más preferiblemente R² es metilo, etilo o isopropilo; incluso más preferiblemente R² es metilo y/o

X¹ es C-R⁶ en donde R⁶ es H o metilo, preferiblemente X¹ es CH; y/o

X² es O o S, preferiblemente X² es S.

En una realización, los compuestos preferidos de Fórmula l'1 son aquellos de Fórmulas l'a e l'b:



y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

Ar¹ R² ", X¹ y X² son como se definió anteriormente en relación con la Fórmula l'.

Los compuestos preferidos de Fórmulas l'a e l'b son aquellos en donde

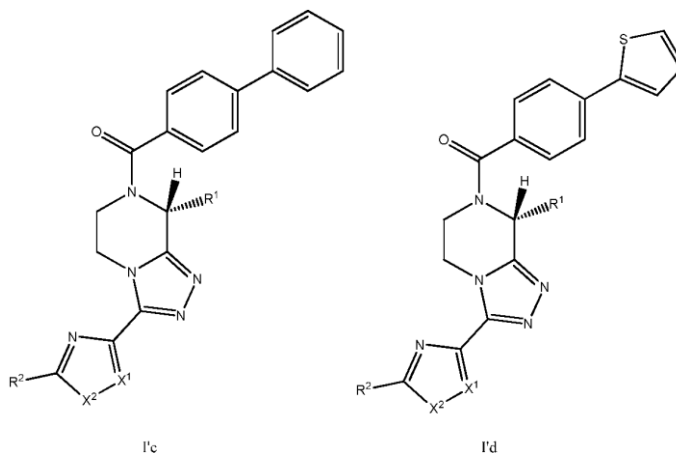
Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido o fenilo no sustituido, preferiblemente Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido; y/o

R² es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alqueno de 2 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, ciclopropilo o di(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)amino, preferiblemente R² es metilo, etilo, vinilo, isopropilo, isobutilo, fluoroalquilo de 1 átomo de carbono, ciclopropilo o dimetilamino, más preferiblemente R² es metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo o ciclopropilo, aún más preferiblemente R² es metilo, etilo o isopropilo; incluso más preferiblemente R² es metilo y/o

X¹ es C-R⁶ en donde R⁶ es H o metilo, preferiblemente X¹ es CH; y/o

X² es O o S, preferiblemente X² es S.

En una realización, los compuestos preferidos de la Fórmula l'1 son aquellos de las Fórmulas l'c e l'd:



y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R¹ R², X¹ y X² son como se definió anteriormente en relación con la Fórmula l'.

Los compuestos preferidos de Fórmulas l'c e l'd son aquellos en donde

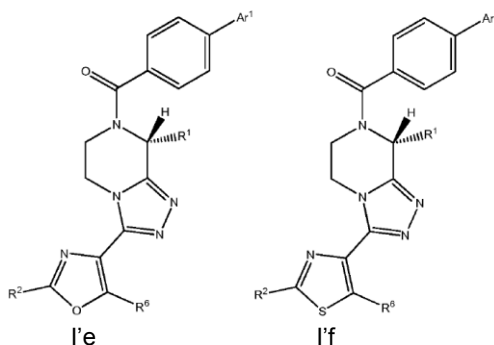
R¹ es H o metilo, preferiblemente R¹ es metilo; y/o

R² es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alqueno de 2 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, ciclopropilo o di(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)amino, preferiblemente R² es metilo, etilo, vinilo, isopropilo isobutilo, C1 fluoroalquilo, ciclopropilo o dimetilamino, más preferiblemente R² es metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo o ciclopropilo, aún más preferiblemente R² es metilo, etilo o isopropilo; incluso más preferiblemente R es metilo y/o

X¹ es C-R⁶ en donde R⁶ es H o metilo, preferiblemente X¹ es CH; y/o

X² es O o S, preferiblemente X² es S.

10 En una realización, los compuestos preferidos de Fórmula I'1 son aquellos de Fórmulas I'e e I'f:



15 y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Ar¹, R¹, R² y R⁶ son como se definió anteriormente en relación con la Fórmula I'.

Los compuestos preferidos de Fórmulas I'e e I'f son aquellos en donde

Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido o fenilo no sustituido, preferiblemente Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido; y/o

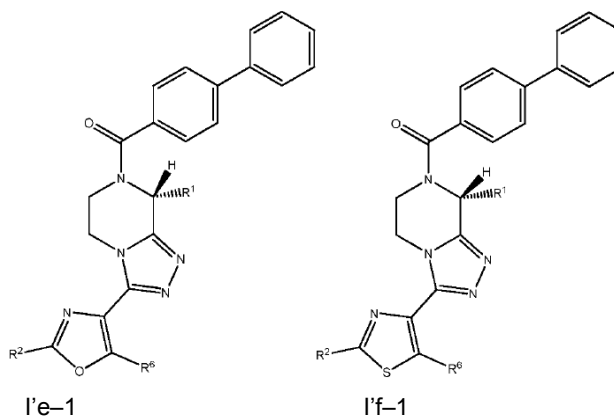
20 R¹ es H o metilo, preferiblemente R¹ es metilo; y/o

R² es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alqueno de 2 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, ciclopropilo o di(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)amino, preferiblemente R² es metilo, etilo, vinilo, isopropilo, isobutilo, fluoroalquilo C1, ciclopropilo o dimetilamino, más preferiblemente R² es metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo o ciclopropilo, aún más preferiblemente R² es metilo, etilo o isopropilo; incluso más preferiblemente R es metilo y/o

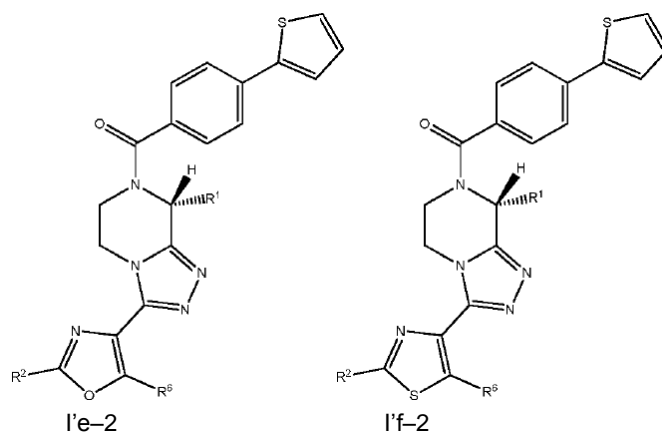
R⁶ es H o metilo, preferiblemente R⁶ es H.

Entre los compuestos de Fórmulas I'e e I'f, aquellos de la Fórmula I'f son los preferidos.

30 Otros compuestos preferidos de Fórmulas I'e e I'f son aquellos de Fórmulas I'e-1, I'f-1, I'e-2 y I'f-2



35

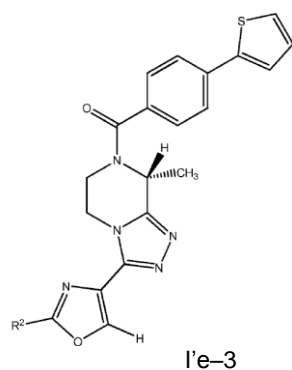


5 y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , R^2 y R^6 son como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula I'.

Los compuestos preferidos de Fórmulas 1'e-1, 1'f-1, 1'e-2 e 1'f-2 son aquellos en donde R^1 es H o metilo, preferiblemente R^1 es metilo; y/o R^2 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alqueno de 2 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, ciclopropilo o di(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)amino, preferiblemente R^2 es metilo, etilo, vinilo, isopropilo, isobutilo, fluoroalquilo de 1 átomo de carbono, ciclopropilo o dimetilamino, más preferiblemente R^2 es metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo o ciclopropilo, aún más preferiblemente R^2 es metilo, etilo o isopropilo; incluso más preferiblemente R^2 es metilo y/o R^6 es H o metilo, preferiblemente R^6 es H.

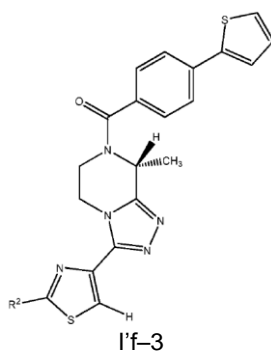
15 Entre los compuestos de Fórmulas 1'e-1, 1'f-1, 1'e-2 e 1'f-2, se prefieren aquellos de Fórmulas 1'f-1 e 1'f-2, se prefieren aún más aquellos de la Fórmula 1'f-2.

20 Los compuestos preferidos de Fórmula 1'e-2 son aquellos de Fórmula 1'e-3



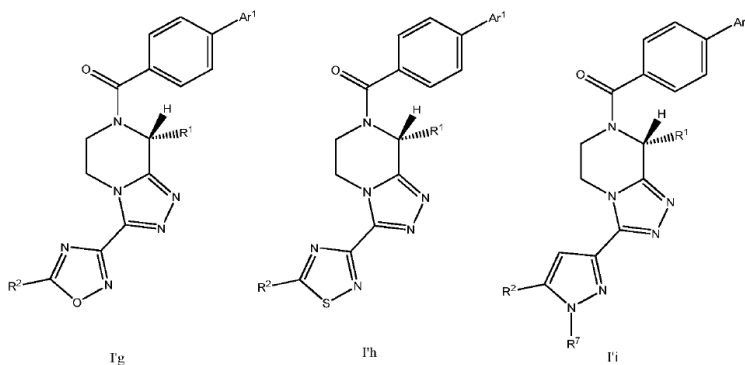
25 y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^2 es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula 1'e-2, preferiblemente R^2 es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, vinilo, ciclopropilo, trifluorometilo o dimetilamino, más preferiblemente R^2 es metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo, más preferiblemente R^2 es metilo, etilo o isopropilo, aún más preferiblemente R^2 es etilo o isopropilo, incluso más preferiblemente R^2 es isopropilo.

30 Los compuestos preferidos de Fórmula 1'f-2 son aquellos de Fórmula 1'f-3



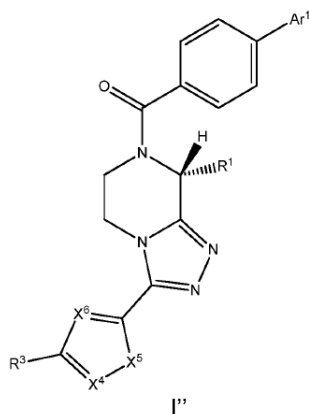
5 y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo I'f-3 y, en donde R² es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula I'e-2, preferiblemente R² es metilo, etilo, iso propilo, isobutilo, vinilo, ciclopropilo, trifluorometilo o dimetilamino, más preferiblemente R² es metilo, etilo, isopropilo, vinilo, ciclopropilo o dimetilamino, más preferiblemente R² es metilo, etilo, isopropilo, vinilo o dimetilamino, aún más preferiblemente R² es metilo o etilo, incluso más preferiblemente R² es metilo.

10 En una realización, los compuestos de Fórmula I'1 son aquellos de las Fórmulas I'g, I'h y I'i



15 y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Ar¹, R¹, R² y R⁷ son como se definió anteriormente en relación con la Fórmula I'.

De acuerdo con una realización, la invención proporciona compuestos de la Fórmula general I'':



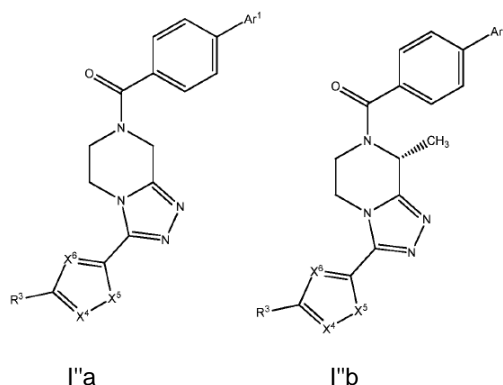
20 y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

25 Ar¹ es tioen-2-ilo no sustituido, fenilo no sustituido, o 4-fluorofenilo;
 R¹ es H o metilo;
 R³ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono;
 X⁴ es N o C-R⁸, en donde R⁸ es H o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;
 X⁵ es O o S;
 X⁶ es N, o X⁶ es CH con la condición de que X⁴ es N y X⁵ es N-R⁹ en donde R⁹ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono
 30 lineal o ramificado o ciclopropilo.

Los compuestos preferidos de Fórmula I" y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son aquellos en donde

- 5 Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido o fenilo no sustituido, preferiblemente Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido; y/o
 R¹ es H o metilo, preferiblemente R¹ es metilo; y/o
 R³ es metilo o isopropilo, y/o
 X⁴ es N o CR⁸, en donde R⁸ es H o metilo, X⁵ es O o S y X⁶ es N, preferiblemente X⁴ es N o CR⁸ en donde R⁸ es H o metilo, X⁵ es S y X⁶ es N; y/o
 10 X⁴ es N, X⁵ es N-R⁹ en donde R⁹ es metilo y X⁶ es CH.

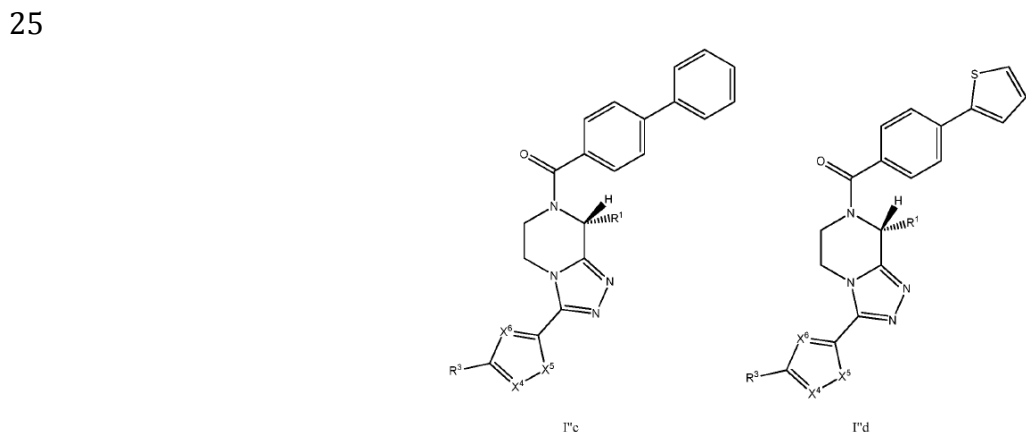
En una realización, los compuestos preferidos de Fórmula I" son aquellos de Fórmulas I"a e I"b:



y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Ar¹, R³, X⁴, X⁵ y X⁶ son como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula I".

- 20 Entre los compuestos de Fórmulas I"a e I"b, se prefieren aquellos de la Fórmula I"b.

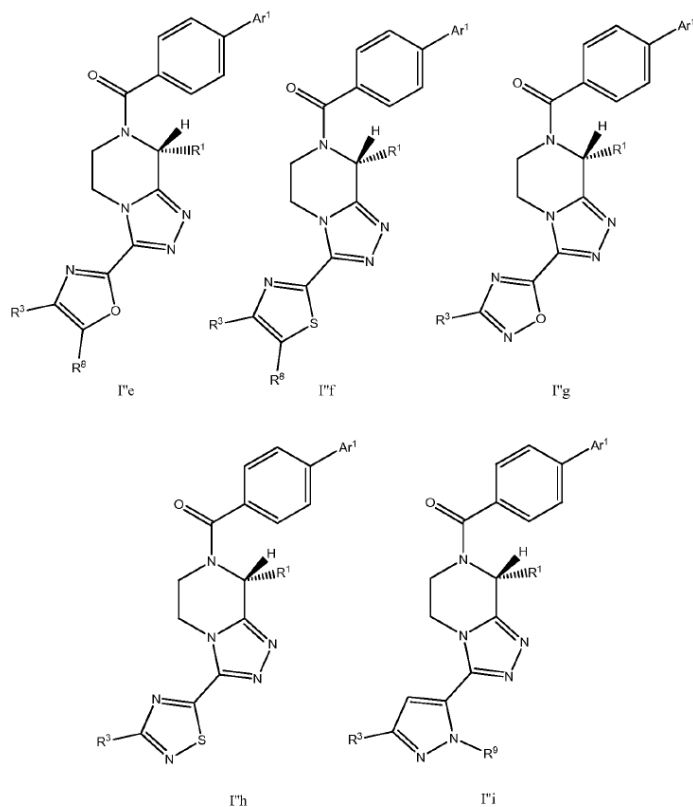
En una realización, los compuestos preferidos de Fórmula I" son aquellos de Fórmulas I"e e I"d:



y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R¹, R³, X⁴, X⁵ y X⁶ son como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula I".

- 30 Los compuestos preferidos de Fórmulas I"e e I"d son aquellos en donde
 R¹ es H o metilo, preferiblemente R¹ es metilo; y/o
 R³ es metilo o isopropilo; y/o
 35 X⁴ es N o C-R⁸, en donde R⁸ es H o metilo, X⁵ es O o S y X⁶ es N, preferiblemente X⁴ es N o C-R⁸ donde R⁸ es H o metilo,
 X⁵ es S y X⁶ es N; y/o
 X⁴ es N, X⁵ es N-R⁹ en donde R⁹ es metilo y X⁶ es CH.

- 40 En una realización, los compuestos preferidos de Fórmula I" son aquellos de las Fórmulas I"e, I"e, I"e, I"e e I"i:

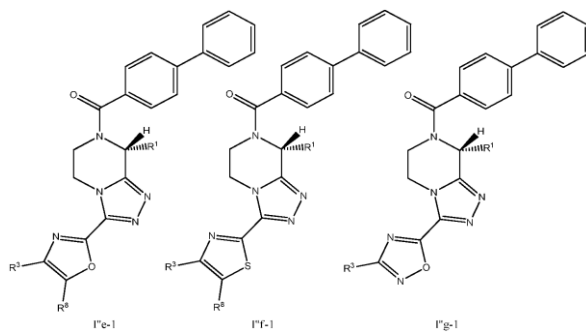


y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde
 5 Ar¹, R¹, R³, R⁸ y R⁹ son como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula I''.

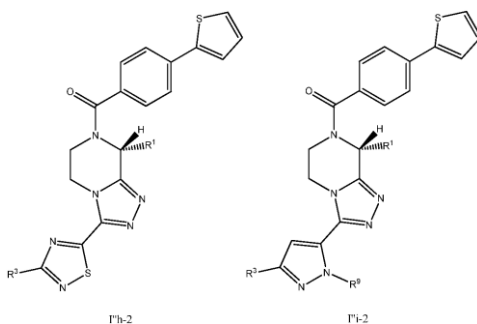
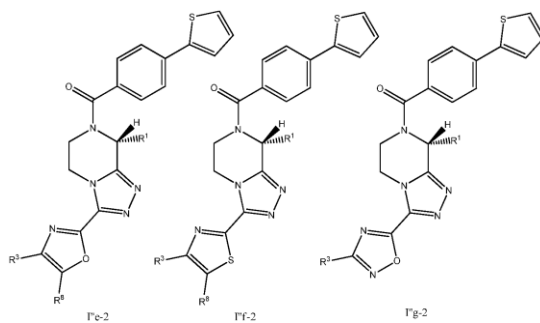
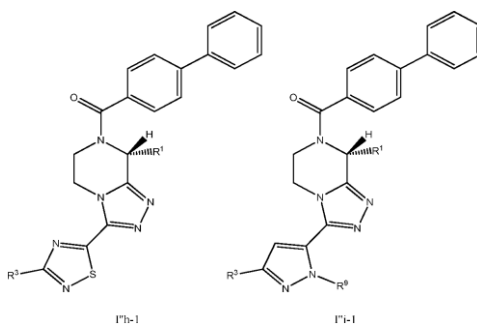
Los compuestos preferidos de Fórmulas I'e, I'f, I'g, I'h e I'i son aquellos en los que
 Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido o fenilo no sustituido, preferiblemente Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido; y/o
 R¹ es H o metilo, preferiblemente R¹ es metilo; y/o
 10 R³ es metilo o isopropilo; y/o
 R⁸ es H o metilo, preferiblemente H; y/o
 R⁹ es metilo.

Entre los compuestos de Fórmulas I'e, I'f, I'g, I'h e I'i, aquellos de las Fórmulas I'e, I'f, I'g e I'h son preferidos, en
 15 particular los de Fórmulas I'f e I'h son los más preferidos.

Otros compuestos preferidos de Fórmulas I'e, I'f, I'g, I'h e I'i son aquellos de las Fórmulas I'e-1, I'f-1, I'g-1, I'h-1, I'i-
 1, I'e-2, I'f-2, I'g-2, I'h-2 e I'i-2



20



5

10

y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R¹, R³, R⁸ y R⁹ son como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula I".

Los compuestos preferidos de las Fórmulas I'e-1, I'f-1, I'g-1, I'h-1, I'i-1, I'e-2, I'f-2, I'g-2, I'h-2 e I'i-2 son aquellos en donde

R¹ es H o metilo, preferiblemente R¹ es metilo; y/o

R³ es metilo o isopropilo; y/o

15

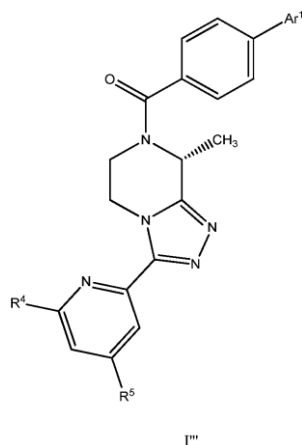
R⁸ es H o metilo, preferiblemente H; y/o

R⁹ es metilo.

20

Entre los compuestos de las Fórmulas I'e-1, I'f-1, I'g-1, I'h-1, I'i-1, I'e-2, I'f-2, I'g-2, I'h-2 e I'i-2, se prefieren aquellos de las Fórmulas I'e-1, I'f-1, I'g-1, I'h-1, I'e-2, I'f-2, I'g-2 e I'h-2, en particular se prefieren además aquellos de las Fórmulas I'f-1, I'h-1, I'f-2 e I'h-2.

De acuerdo con una realización, la invención proporciona compuestos de la Fórmula general'''



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

Ar¹ es fenilo no sustituido, tiofen-2-ilo no sustituido, o 4-fluorofenilo;

R⁴ es halo, ciano, metilo o hidroxilo;

R⁵ es H o halo;

con la condición de que el compuesto de Fórmula I''' no es

[1,1-bifenil]-4-il(8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;

(8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona.

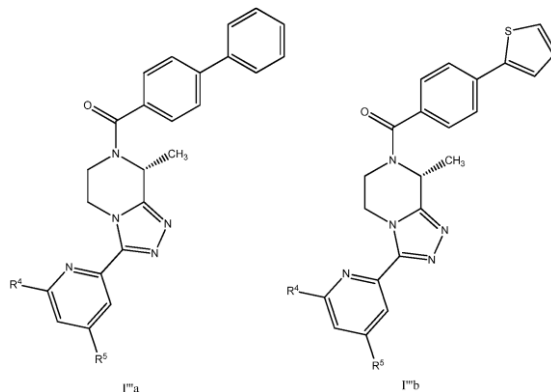
Los compuestos preferidos de Fórmula I''' y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son aquellos en donde

Ar¹ es fenilo no sustituido, o tiofen-2-ilo no sustituido más preferiblemente Ar¹ es fenilo no sustituido; y/o

R⁴ es ciano, metilo o hidroxilo, preferiblemente R⁴ es ciano o metilo, más preferiblemente R⁴ es metilo, y R⁵ es H; y/o

R⁴ es metilo y R⁵ es cloro.

En una realización, los compuestos preferidos de Fórmula I''' son aquellos de las Fórmulas I'''a e I'''b:



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente en relación con la Fórmula I'''.

Los compuestos preferidos de Fórmulas I'''a e I'''b son aquellos en donde

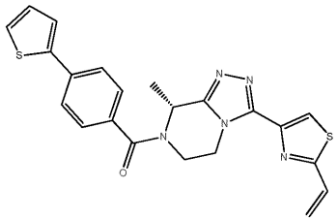
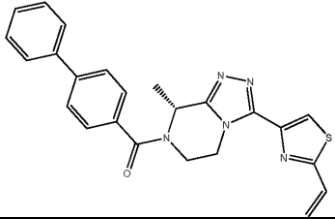
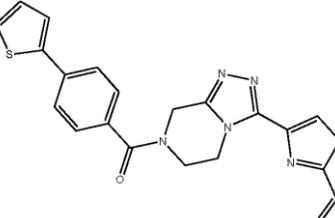
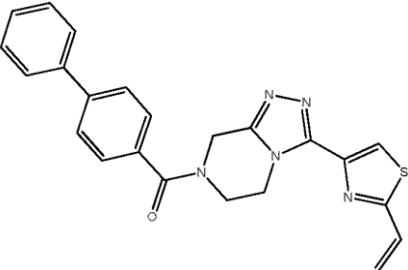
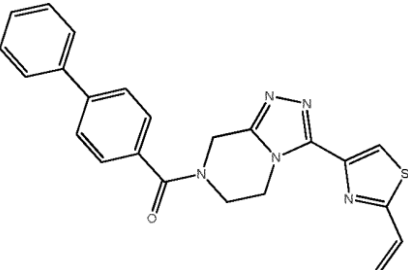
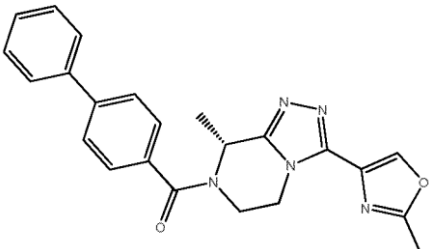
R⁴ es ciano, metilo o hidroxilo, preferiblemente R⁴ es ciano o metilo, más preferiblemente R⁴ es metilo, y R⁵ es H; y/o

R⁴ es metilo y R⁵ es cloro.

Los compuestos particularmente preferidos de Fórmula I de la invención son aquellos enumerados en la Tabla 1 a continuación:

TABLA 1:

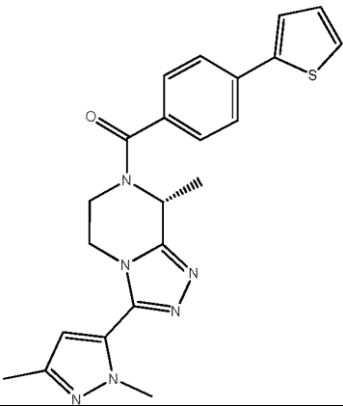
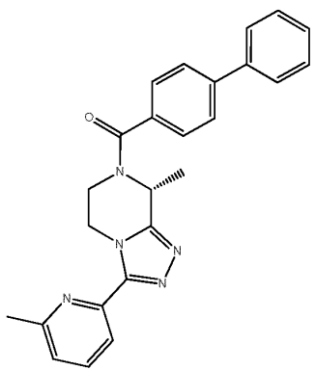
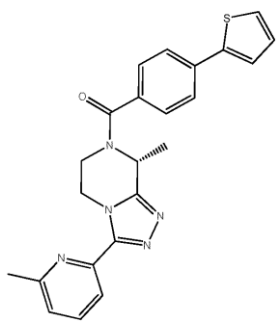
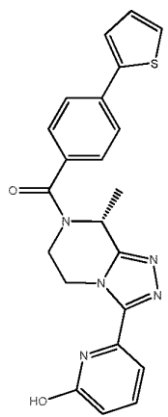
Compuesto No.	Estructura	Nombre químico	Masa molecular
1		(R)-(8-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	421.53
2		(R)-[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	407.51
3		(3-(2-metiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	407.51
4		(4-(tiofen-2-il)fenil)(3-(2-(trifluorometil)thiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	461.48
5		(R)-(3-(2-etiltiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	435.56
6		(R)-[1,1'-bifenil]-4-il(3-(2-etiltiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	429.53

Compuesto No.	Estructura	Nombre químico	Masa molecular
7		(<i>R</i>)-(8-metil-3-(2-viniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	433.54
8		(<i>R</i>)-[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(2-viniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) metanona	427.52
9		(4-(tiofen-2-il)fenil)(3-(2-viniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	419.52
10		[1,1'-bifenil]-4-il(3-(2-viniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	413.50
11		(<i>R</i>)-(8-metil-3-(2-metiloxazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	405.47
12		(<i>R</i>)-[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(2-metiloxazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	399.44

Compuesto No.	Estructura	Nombre químico	Masa molecular
13		(<i>R</i>)-(3-(2-isopropiloxazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	433.52
14		(3-(2-isopropiloxazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	419.50
15		(<i>R</i>)-(3-(2-cyclopropiloxazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	431.51
16		(<i>R</i>)-(3-(2,5-dimetiltiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	435.56
17		(<i>R</i>)-(3-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	450.58

Compuesto No.	Estructura	Nombre químico	Masa molecular
18		(3-(2-isopropiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	435.56
19		(<i>R</i>)-(8-metil-3-(4-metiltiazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	421.54
20		(<i>R</i>)-[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(4-metiltiazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	415.54
21		[1,1'-bifenil]-4-il(3-(4-metiltiazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	401.48
22		(<i>R</i>)-(3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	435.57

Compuesto No.	Estructura	Nombre químico	Masa molecular
23		(<i>R</i>)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil) metanona	406.46
24		(<i>R</i>)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil) metanona	422.53
25		(<i>R</i>)-(3-(3-ispopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	450.58
26		(<i>R</i>)-(8-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	405.47
27		(<i>R</i>)-[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	399.45

Compuesto No.	Estructura	Nombre químico	Masa molecular
28		(R)-(3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo [4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	418.51
29		(R)-[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	409.48
30		(R)-(8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	415.51
31		(R)-(3-(6-hidroxipiridin-2-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo [4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona	417.48

Compuesto No.	Estructura	Nombre químico	Masa molecular
32		(R)-[1,1'-bifenil]-4-il(3-(6-hidroxipiridin-2-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	411.45
33		(R)-6-(8-metil-7-(4-(tiofen-2-il)benzoi)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)picolinonitrilo	426.49

En la Tabla 1, el término "Cpd" significa compuesto.

5 Los compuestos de la Tabla 1 se nombran usando ChemDraw® Ultra versión 12.0 (CambridgeSoft, Cambridge, MA, EE.UU.).

10 Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar de diferentes maneras con reacciones conocidas para una persona experta en la técnica. Los esquemas de reacción como se describe en la sección de ejemplos son sólo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera. Según una realización, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse usando la síntesis quiral de la invención que se detalla a continuación.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos como antagonistas del receptor de NK-3.

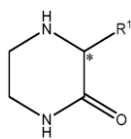
15 En consecuencia, en una realización particularmente preferida, la invención se refiere al uso de compuestos de Fórmula I y las subfórmulas en particular los de la Tabla 1 anterior, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, como antagonistas del receptor de NK-3.

Síntesis quiral

20 Como se señaló anteriormente, la invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula II que comprende las etapas descritas anteriormente a) a d).

25 En una realización, el proceso de la invención está dirigido a la preparación de compuestos 5,6,7,(8-sustituido)tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3,a]pirazina de Fórmula II como se definió anteriormente o sales o solvatos de los mismos, en donde R¹ y Ar¹ son como se definieron anteriormente; y las etapas a) a d) son las siguientes:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula A

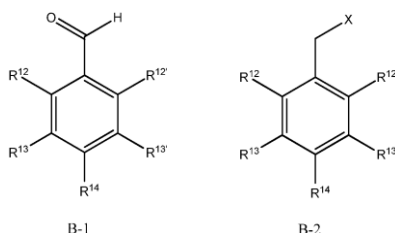


A

en donde R^1 es como se definió anteriormente;

5

con un reactivo que resulta en un grupo protector de $N-sp^3$ en el nitrógeno de la amina del compuesto de Fórmula A de Fórmula B1 o Fórmula B2



B-1

B-2

en donde,

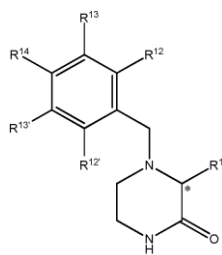
10

R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$ y R^{14} son H, o R^{14} es metoxi y R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} y R^{14} son metoxi y $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} , $R^{12'}$ y R^{14} son metoxi y R^{13} y $R^{13'}$ son H,

X es Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf,

ya sea a través de alquilación directa del nitrógeno de la amina cuando se utiliza el compuesto de Fórmula B2, o en presencia de un agente reductor cuando se utiliza un compuesto de Fórmula B1 para obtener en última instancia un compuesto de Fórmula C-1

15

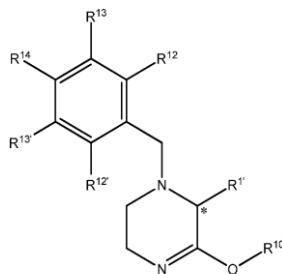


C-1

en donde R^1 , R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$ y R^{14} son como definió anteriormente;

20

b) convertir el compuesto de Fórmula C-1 con una sal de tri(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)oxonio (reactivos de tipo Meerwein), o alquilsulfato de 1 a 2 átomos de carbono, o cloroformiato de 1 a 2 átomos de carbono, o el uso de $PCl_5/POCl_3$ /hidroxialquilo de 1 a 2 átomos de carbono a fin de obtener un compuesto de Fórmula D-1



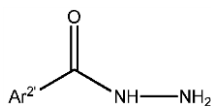
D-1

en donde R^1 , R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$ y R^{14} son como se definieron anteriormente y R^{10} es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono en presencia de una base;

25

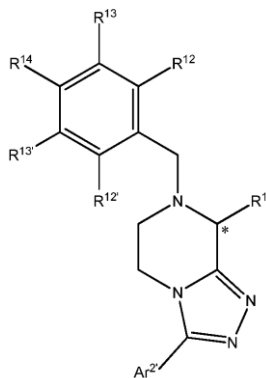
30

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula D-1 con un compuesto de Fórmula E



E

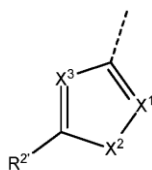
- 5 o una sal o solvato del mismo, en donde
 Ar² se define como anteriormente con respecto a la Fórmula II;
 a fin de obtener un compuesto de Fórmula F-1



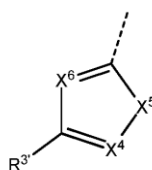
F-1

- 10 en donde R¹, R¹², R¹², R¹³, R¹³, R¹⁴ y Ar² son como se definió anteriormente; y
 d) la desprotección del compuesto de Fórmula F-1 con un reactivo de desprotección adecuado tal como se define en el presente documento para proporcionar un compuesto de Fórmula II o una sal o solvato del mismo.

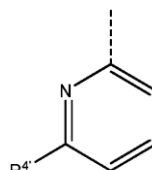
- 15 Los compuestos preferidos de Fórmula II y sales o solvatos de los mismos son aquellos donde
 R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono, cada uno de dichos grupos alquilo o cicloalquilo, estando opcionalmente sustituidos con un grupo éster; preferiblemente R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono; o
 R¹ es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por un grupo éster; preferiblemente R¹ es metilo opcionalmente sustituido por un grupo éster, más preferiblemente R¹ es metilo; y/o
 20 Ar² es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, siendo cada uno de los grupos arilo, o grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, alquilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, o fusionado con el grupo arilo o heteroarilo puede ser una o más fracciones cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi; preferiblemente Ar² es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, estando cada uno de los grupos arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, alquilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino; más preferiblemente Ar² es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, estando cada uno de los grupos arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alquilamino; aún más preferiblemente Ar² es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, estando cada uno de los grupos arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado, cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono halógeno-alquilo de 1 átomo de carbono, ciclopropilo, arilo, hidroxilo, alquilamino; y lo más preferiblemente Ar² es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo que consiste de anillos (i), (ii) y (iii)



(i)



(ii)



(iii)

en donde

X^1 es N o $C-R^6$ en donde R^6 es H, flúor o metilo; preferiblemente X^1 es $C-R^6$ en donde R^6 es H o metilo, más preferiblemente X^1 es CH; y/o

X^2 es O o S; preferiblemente X^2 es S; y/o

X^3 es N, o X^3 es CH con la condición de que X^1 es N y X^2 es $N-R^7$, en donde R^7 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado o ciclopropilo; preferiblemente X^3 es N; y/o

R^2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alqueno de 2 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono cicloalquilo, di(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)amino, fenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o N-morfolinilo; preferiblemente R^2 es metilo, etilo, isopropilo, fluoroalquilo de 1 átomo de carbono, ciclopropilo, dimetilamino, fenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o N-morfolinilo; más preferiblemente R^2 es metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo o ciclopropilo, aún más preferiblemente R^2 es metilo, etilo o isopropilo; lo más preferiblemente R^2 es metilo; y o

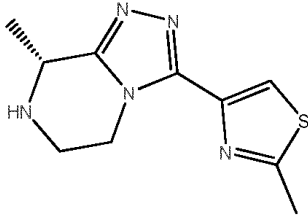
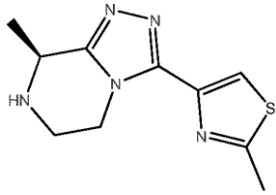
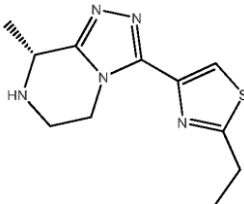
X^4 es N o CR^8 en donde R^8 es H o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, X^5 es O o S, X^6 es N o X^6 es CH con la condición de que X^4 es N y X^5 es NR^9 en donde R^9 es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 átomos de carbono, o X^4 es N, X^5 es NR^9 en donde R^9 es metilo y X^6 es CH; preferiblemente X^4 es N o $C-R^8$ en donde R^8 es H o metilo, X^5 es O o S y X^6 es N; más preferiblemente X^4 es N o $C-R^8$ en donde R^8 es H o metilo, X^5 es S y X^6 es N; y/o

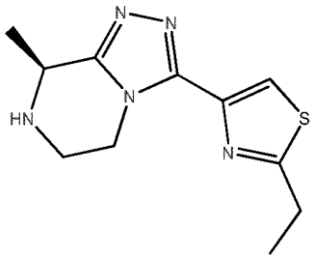
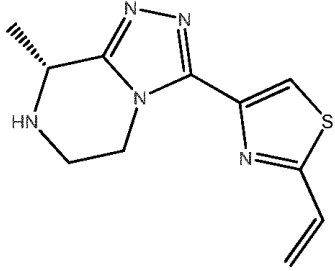
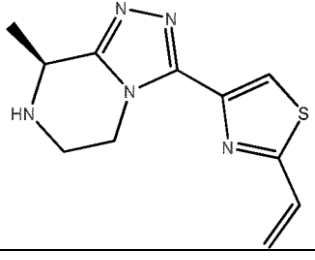
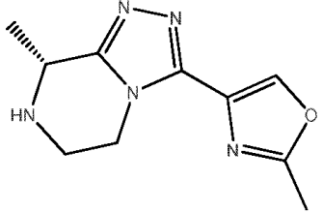
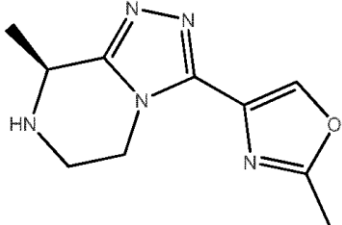
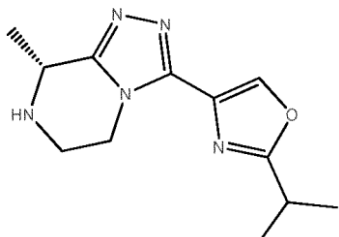
R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alqueno de 2 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono, di(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)amino, fenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o N-morfolinilo; más preferiblemente R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado o cicloalquilo de 3 átomos de carbono; incluso más preferiblemente R^3 es metilo o isopropilo; y/o

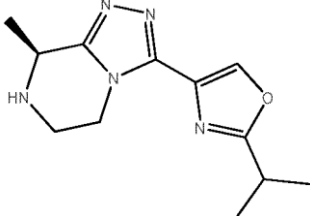
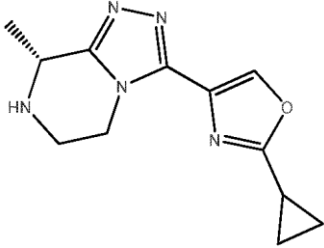
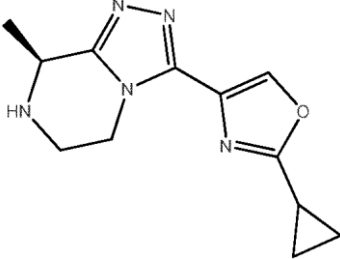
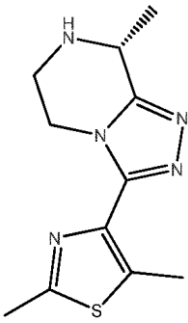
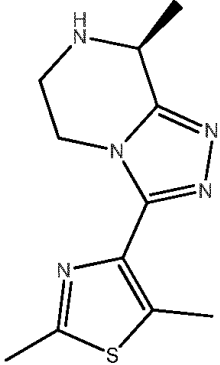
R^4 es ciano, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono o hidroxilo, preferiblemente R^4 es ciano, metilo o hidroxilo, preferiblemente R^4 es metilo o hidroxilo, aún más preferiblemente R^4 es metilo.

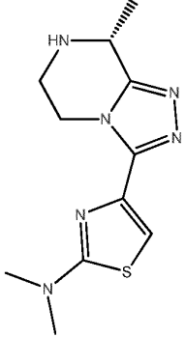
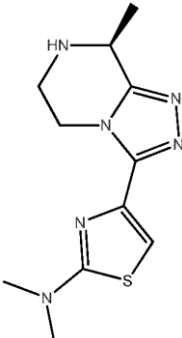
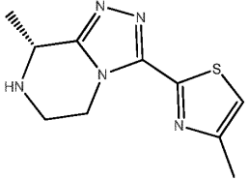
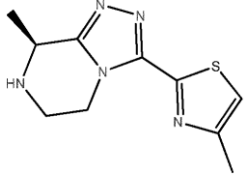
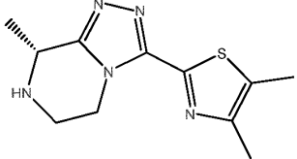
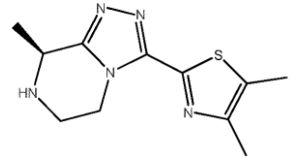
Los compuestos particularmente preferidos de Fórmula II son los que se enumeran en la tabla 2 a continuación:

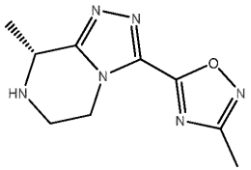
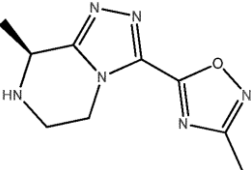
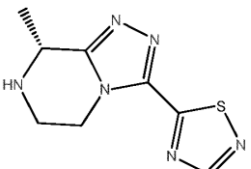
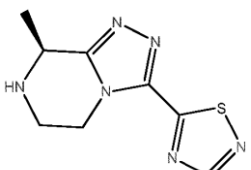
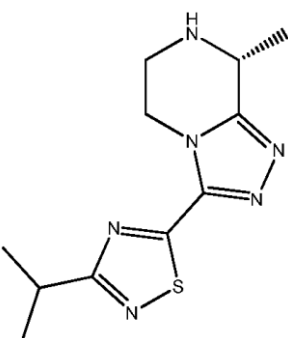
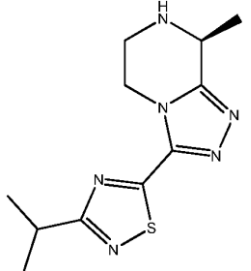
TABLA 2

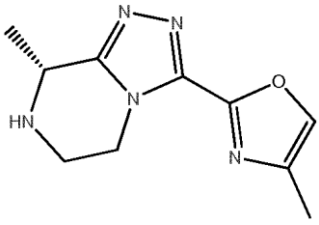
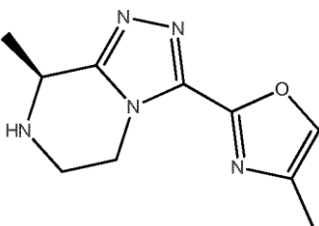
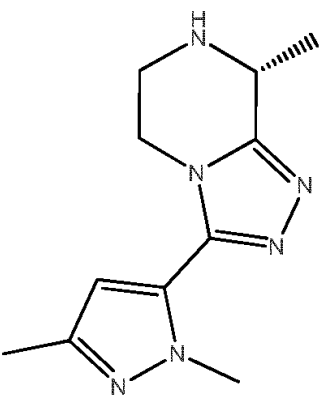
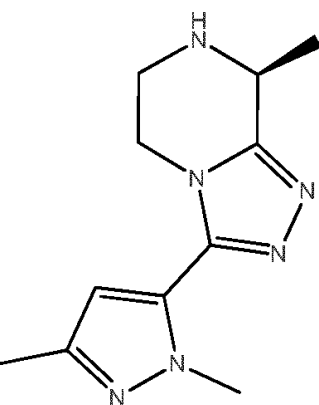
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
1		(R)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	235.31
2		(S)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	235.31
3		(R)-2-etil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	249.34

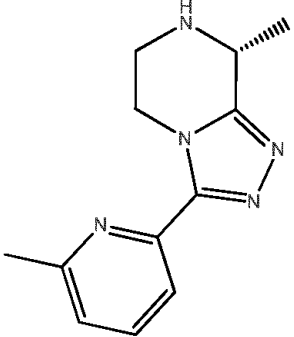
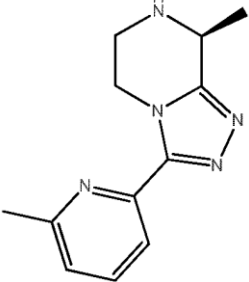
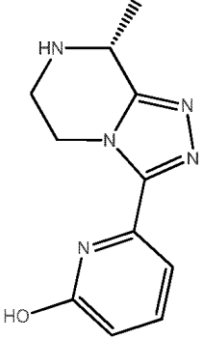
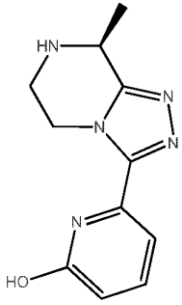
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
4		(S)-2-etil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	249.34
5		(R)-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-viniltiazol	247.32
6		(S)-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-viniltiazol	247.32
7		(R)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	219.24
8		(S)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	219.24
9		(R)-2-isopropil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	247.30

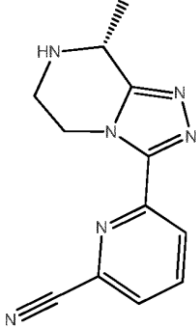
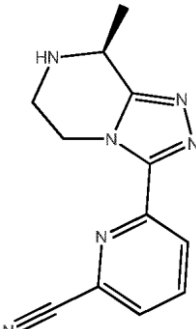
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
10		(S)-2-isopropil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	247.30
11		(R)-2-ciclopropil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	245.28
12		(S)-2-ciclopropil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	245.28
13		(R)-2,5-dimetil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	249.34
14		(S)-2,5-dimetil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	249.34

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
15		(<i>R</i>)-N,N-dimetil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-amina	264.35
16		(<i>S</i>)-N,N-dimetil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-amina	264.35
17		(<i>R</i>)-4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	235.31
18		(<i>S</i>)-4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	235.31
19		(<i>R</i>)-4,5-dimetil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	249.34
20		(<i>S</i>)-4,5-dimetil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	249.34

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
21		(<i>R</i>)-3-metil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	220.23
22		(<i>S</i>)-3-metil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	220.23
23		(<i>R</i>)-3-metil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazol	236.30
24		(<i>S</i>)-3-metil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazol	236.30
25		(<i>R</i>)-3-isopropil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazol	264.35
26		(<i>S</i>)-3-isopropil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazol	264.35

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
27		(R)-4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	219.24
28		(S)-4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	219.24
29		(R)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pirazina	232.29
30		(S)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pirazina	232.29

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
31		(<i>R</i>)-8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	229.28
32		(<i>S</i>)-8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	229.28
33		(<i>R</i>)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)piridin-2-ol	231.25
34		(<i>S</i>)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)piridin-2-ol	231.25

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
35		(R)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)picolinonitrilo	240.26
36		(S)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)picolinonitrilo	240.26

Los compuestos de la Tabla 2 se nombraron usando ChemDraw Ultra 12® adquirido a través de CambridgeSoft (Cambridge, MA, EE.UU.).

5 La siguiente descripción del proceso de la invención se aplica al proceso de la invención como se definió anteriormente, incluyendo todas las formas de realización descritas.

10 La etapa a) del proceso como se definió anteriormente es la preparación de compuestos de Fórmula C a través de la reacción del grupo amina de un compuesto de Fórmula A con un reactivo lo que resulta en un grupo protector N-sp³, como se define aquí, en el nitrógeno de la amina del compuesto de Fórmula A, usando condiciones estándar de aminación reductora.

15 El compuesto de Fórmula A se selecciona ventajosamente a partir de aquellos en los que R¹ es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, estando cada uno de dichos grupos alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionado de halo o ésteres, preferiblemente R¹ es metilo.

20 Esta reacción da como resultado la protección del nitrógeno de la amina de la piperazinona de Fórmula A con un grupo protector N-sp³ definido anteriormente (compuesto de Fórmula C), en particular con un grupo protector bencílico cuando se utiliza un compuesto de Fórmula B 1 o B2 (compuesto de Fórmula C-1).

25 El reactivo resultante en un grupo protector N-sp³, como se define aquí, en el nitrógeno de la amina del compuesto de Fórmula A es ventajosamente un compuesto de Fórmula B1 o B2 como se definió anteriormente. El compuesto de Fórmula B1 o B2 se selecciona ventajosamente a partir de aquellos en donde R¹⁴ es metoxi y R¹², R^{12'}, R¹³ y R^{13'} son H, o R¹² y R¹⁴ son metoxi y R^{12'}, R¹³ y R^{13'} son H, o R¹², R^{12'} y R¹⁴ son metoxi y R¹³ y R^{13'} son H, en particular, el compuesto de Fórmula B es uno en donde R¹² y R¹⁴ son metoxi y R^{12'}, R¹³ y R^{13'} son H; y/o

30 El término "grupos protectores bencílicos" de acuerdo con la invención se define como bencilo (Bn), 4-metoxibencilo (PMB), 2,4-dimetoxibencilo (DMB) y 2,4,6-trimetoxibencilo (TMB), entre los cuales se prefieren DMB y TMB, en particular DMB.

Estos grupos protectores bencílicos demostraron ser ventajosos ya que su uso resultó en una reducción significativa de la racemización durante las etapas b), c) y d) en comparación con cuando se utilizaron otros grupos protectores tales como Boc (terc-butiloxicarbonilo) y Cbz (carbobenciloxi) para llevar a cabo las etapas b), c) y d).

35 Sin estar limitado exclusivamente por ninguna teoría, el solicitante considera dos conjeturas como potencialmente

relevantes para las mejoras significativas en el procedimiento de síntesis quiral mejorado descrito en esta invención. En primer lugar, que los grupos de protección N-sp³, como se define aquí, por ejemplo, Bn, PMB, DMB, TMB, en contraste con los "grupos de protección N-sp²", es decir, carbamatos tales como Boc, Cbz, Alloc (aliloxicarbonilo), pueden ser considerados menos captadores de electrones, haciendo así que el hidrógeno en el centro del carbono estereogénico sea menos lábil y, en consecuencia, menos propensos a racemización. En segundo lugar, la mayor eficiencia de la reacción en términos del tiempo de reacción y condiciones de reacción generalmente más suaves (por ejemplo, evitando la necesidad de un gran exceso de reactivo de Meerwein) observada tanto en la formación de imidato (etapa b) como en las etapas de ciclodeshidratación (etapa c) con grupos protectores N-sp³ tales como Bn, PMB, DMB probablemente contribuye a retener la pureza quiral que se origina en el material de partida, por ejemplo, una forma quiral de 3-metil-piperazin-2-ona, y, en consecuencia, el suministro de los compuestos intermedios de los mismos y los productos finales de esta invención en alta pureza enantiomérica como se define aquí.

Como ya se ha expuesto anteriormente, la etapa a) se lleva a cabo en presencia de un agente reductor. El término "agente reductor", como se usa en este documento significa que todos los reactivos que pueden reducir una imina hasta una amina, tales como las condiciones hidrogenolíticas adecuadas, incluyendo pero no limitado a la utilización de NaBH₄ y derivados relacionados, tri(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)silanos, boranos, y reactivos de transferencia de hidruros.

El agente reductor es ventajosamente un reactivo borohidruro catiónico alcalino, que se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, trifloracetoxiborohidruro de sodio, más preferiblemente el agente reductor es triacetoxiborohidruro de sodio.

La etapa a) se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica (Véase, por ejemplo (a) Wuts, PGM; Greene, T. W. en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience: New York, 4 Edición, capítulo 7, páginas 696 – 926, y (b) Kocienski, P. J. en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag: Stuttgart, Nueva York; 3 Edición, capítulo 8, páginas 487 – 643).

Los compuestos intermedios de Fórmula A pueden ser opcionalmente purificados por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice o cromatografía en gel de sílice, y/o precipitación, y/o trituración, y/o filtración, y/o recristalización.

La segunda etapa del proceso, la etapa b), es la conversión de los compuestos cetopiperazina de Fórmula C en compuestos iminoéter de Fórmula D, en particular de compuestos cetopiperazina de Fórmula C-1 en compuestos iminoéter de Fórmula D-1.

A diferencia del caso con los grupos de protección N-sp², tales como Boc, con los grupos protectores N-sp³, la etapa b) procede sin pérdida significativa de la quiralidad resultante en los correspondientes productos de buena pureza enantiomérica como se define aquí.

El procedimiento involucra en una tri(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)oxonio (reactivos tipo Meerwein), o alquilsulfato de 1 a 2 átomos de carbono, o cloroformiato de 1 a 2 átomos de carbono, o el uso de PCl₅/POCl₃/hidroxialquilo de 1 a 2 átomos de carbono, preferiblemente una sal de tri(alquil de 1 a 2 átomos de carbono)oxonio (reactivos tipo Meerwein), o alquilsulfato de 1 a 2 átomos de carbono, más preferiblemente una sal de tri(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)oxonio, e incluso más preferiblemente una sal de tri(alquilo de 2 átomos de carbono)oxonio, tal como Et₃OBF₄.

Como se ha indicado anteriormente, la etapa b) se lleva a cabo en presencia de una base.

Se requirió el uso de al menos 2 equivalentes de una sal de tri(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)oxonio (1) con respecto a la 3-sustituida-piperazin-2-ona para ayudar a una conversión completa cuando se lleva a cabo la etapa b) sin la adición de una base suave, tal como Na₂CO₃, como se discute adicionalmente a continuación.

Sin estar ligado a ninguna teoría, el solicitante cree que la formación de un ácido tal como HBF₄ que puede ser un producto secundario con el uso de una sal de tri(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)oxonio sensible a la humedad (reactivos tipo Meerwein) puede contribuir adicionalmente a la variabilidad en la calidad de los productos antes mencionados. Curiosamente, existen dos referencias en la literatura (véase (a) Sánchez, J. D. y colaboradores. J. Org. Chem. 2001, 66, 5731 – 5735; (B) Kende, A. S. y colaboradores. Org. Lett. 2003, 5, 3205 – 3208) que citar el uso de bases suaves tales como Na₂CO₃ junto con el uso de reactivo de Meerwein aunque sin ofrecer ninguna condición explícita racional o experimental detallada. Después de extensos experimentos de optimización de la reacción, el solicitante encontró que la adición de una base, especialmente Na₂CO₃, con respecto al reactivo de Meerwein ayudó a minimizar la racemización. El solicitante observó además que el uso de un aditivo de base suave, específicamente Na₂CO₃, parece que ayuda también a acelerar la reacción hacia la terminación que a su vez puede contribuir a minimizar la racemización en tales reacciones.

La base se selecciona ventajosamente del grupo que consiste de carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, preferiblemente, la base es carbonato de sodio.

En una realización preferida, se usan entre 1 y 5, preferiblemente aproximadamente 1,8 equivalentes molares con

respecto a una sal de tri(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)oxonio de la base.

La sal de tri(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)oxonio se selecciona ventajosamente del grupo que consiste de tetrafluoroborato de trimetiloxonio, tetrafluoroborato de trietiloxonio, preferiblemente la sal de tri(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)oxonio es tetrafluoroborato de trietiloxonio. En una realización ventajosa, se usan entre 1 y 2, preferiblemente aproximadamente 1,4 equivalentes molares de la sal de tri(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)oxonio.

La etapa b) de la síntesis de iminoéter se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente orgánico, preferiblemente anhidro, preferiblemente diclorometano.

La reacción se lleva a cabo ventajosamente a una temperatura igual o por debajo del punto de ebullición del disolvente orgánico; preferiblemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

El término "temperatura ambiente" como se usa aquí significa una temperatura comprendida entre 10°C y 30°C, preferiblemente alrededor de 20 ± 5°C.

En una realización, especialmente en el caso de la conversión de compuestos de cetopiperazina de Fórmula C-1 en compuestos de iminoéter de Fórmula D-1, la etapa b) se lleva a cabo en DCM, a temperatura ambiente con 1,8 equivalentes con respecto a la sal de tri(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)oxonio de carbonato de sodio.

Los compuestos intermedios de Fórmula D pueden ser purificados opcionalmente por cromatografía ultrarrápida o de columna sobre gel de sílice.

La tercera etapa del procedimiento, la etapa c), es la preparación de compuestos de triazolpiperazina de Fórmula F por condensación entre un iminoéter de Fórmula D y una acilhidrazida de Fórmula E o una sal o solvato del mismo, en especial la preparación de compuestos triazolpiperazina de Fórmula F-1 por condensación entre un iminoéter de Fórmula D-1 y una acilhidrazida de Fórmula E o sal o solvato del mismo.

Sin estar ligado a ninguna teoría, el solicitante cree que cuando se usan grupos protectores N-sp², tales como Boc, el efecto inductivo del carbamato hace al protón en la posición C8 más ácido, que de este modo podría explicar la racemización observada (la desprotonación puede ocurrir en la presencia de hidracida).

La etapa c) se lleva a cabo generalmente a una temperatura comprendida entre 50°C y 135°C, preferiblemente entre 70°C y 135°C.

Por el contrario, las condensaciones con metilcetopiperazina protegidas con Boc fueron típicamente analizadas bajo condiciones muy forzadas, tales como por ejemplo 135°C, medio de reacción puro, tiempo de reacción prolongado (> 24 h) o la aplicación excesiva de microondas durante varios días. Tales condiciones no fueron fácilmente susceptibles de escalado, y además, la pureza quiral no reproducible también fue un problema con tales condiciones de reacción severas y prolongadas.

Los compuestos intermedios de Fórmula F pueden ser opcionalmente purificados por cromatografía ultrarrápida o en columna sobre gel de sílice.

La cuarta etapa del proceso, es decir, la etapa d), implica la desprotección de los compuestos de Fórmula F especialmente los compuestos de Fórmula F-1 con un reactivo de desprotección adecuado.

El término "reactivo de desprotección adecuado", de acuerdo con la invención se define como cualquier reactivo(s) que permiten la remoción de un grupo protector N-sp³ como se define aquí, en particular, grupos de protección bencílicos como se define aquí. Los ejemplos de tales reactivos se reportan en (a) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. en "Green's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience: Nueva York, 4th edición, Cap. 7, páginas 696-926, y (b) Kocienski, P. J. en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag: Stuttgart, Nueva York; 3ª edición, Cap. 8, páginas 487-643); los reactivos de desprotección adecuados incluyen, pero no se limitan a condiciones hidrogenolíticas (por ejemplo, H₂, Pd/C) o condiciones acidolíticas (por ejemplo, HCl, TFA).

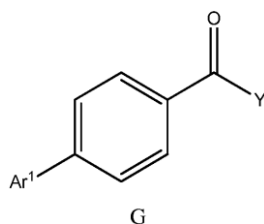
Los reactivos de desprotección preferidos se seleccionan del grupo que consiste de TFA, HCl, preferiblemente HCl.

Las variantes más lábiles de ácido de los grupos protectores bencílicos como se define aquí, tales como PMB, DMB y TMB, demostraron ser ventajosas debido a las condiciones de desprotección más suaves requeridas, ayudando por lo tanto, en consecuencia a minimizar cualquier posible racemización en esta etapa.

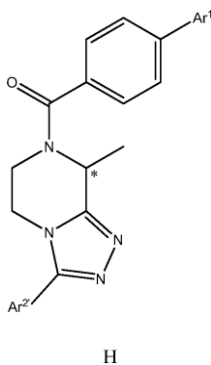
La etapa d) se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente orgánico seleccionado de 1,4-dioxano, diclorometano, isopropanol.

Cuando se utilizan condiciones de desprotección acidolítica tales como a través del uso de TFA o HCl, se obtienen también los compuestos de Fórmula II en sus correspondientes formas salinas.

- 5 En una realización, la etapa d) puede estar seguida opcionalmente por una conversión a la forma de base libre.
- 5 En una realización, los compuestos de Fórmula II, ya sea en forma de sal o de base libre, se convierten usando agentes formadores de sales estereoisoméricas, tales como ácidos quirales, para obtener sales estereoisómeras de Fórmula II con el fin de mejorar la pureza química y/o la pureza estereoisomérica del compuesto intermedio final.
- 10 Los agentes estereoisómeros formadores de sales anteriormente mencionados incluyen, pero no se limitan a ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoil, y ditoluil–tartárico, ácido fenilpropiónico, derivados de ácido tartarílico en todas las formas estereoisómeras relevantes, o más preferiblemente ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoil y ácido ditoluil–tartárico, ácido fenilpropiónico y todas las formas estereoisómeras relevantes.
- 15 En una realización, la etapa d) es seguida por una etapa e) adicional de acoplamiento de amida en donde el compuesto de Fórmula II o una sal o solvato del mismo reacciona con un compuesto de Fórmula G



- 20 o una sal o solvato del mismo, en donde
- Ar¹ es fenilo, tiofen–2–ilo o 4–fluorofenilo, preferiblemente fenilo o tiofen–2–ilo;
- Y es hidroxilo, halo, preferiblemente F o Cl, más preferiblemente hidroxilo y Cl, e incluso más preferiblemente Cl;
- 25 para proporcionar un compuesto de Fórmula H



- 30 o una sal o solvato del mismo, en donde Ar² es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula II y Ar¹ es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula G.

35 La etapa e) se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente orgánico, preferiblemente anhidro, seleccionado entre diclorometano, acetonitrilo, preferiblemente en diclorometano.

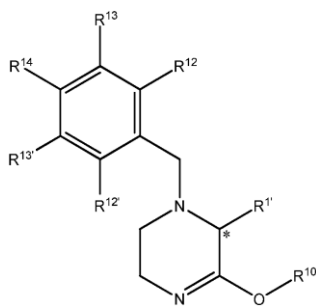
La reacción se lleva a cabo ventajosamente a una temperatura igual o por debajo del punto de ebullición del disolvente orgánico, preferiblemente a temperatura ambiente.

- 40 En el caso de los compuestos de Fórmula G en donde Y es un halógeno, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada de entre el grupo que consiste en di–iso–propiletilamina, N–metilmorfolina, trietilamina, preferiblemente N–metilmorfolina, y, en el caso de los compuestos de Fórmula G en donde Y es un grupo hidroxilo, un anhídrido activado, éster, derivado de acilurea de estos últimos compuestos – formados a través de reactivo(s) que forma(n) un enlace(s) amida convencional que implica el uso de los llamados grupos activadores, tales como cloroformiato de isobutilo, DIC, DCC, HOBt, HATU, HBTU, DEPBT bajo condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, y más preferiblemente con compuestos de Fórmula G en donde Y es un halógeno, la reacción se
- 45 llevó a cabo en presencia de una base seleccionada a partir del grupo que consiste en di–iso–propiletilamina, N–metilmorfolina, trietilamina, preferiblemente N–metilmorfolina.

5 Valores de exceso enantiomérico de compuestos de Fórmula II o sales de los mismos no se determinaron ya que la separación en HPLC quiral era difícil de conseguir. Sin embargo, se pudieron determinar la pureza quiral y el exceso enantiomérico de compuestos de Fórmula G. El solicitante ha observado valores de ee idénticos para los compuestos de Fórmula D y amidas de Fórmula H lo que confirmó que ambas etapas d) y e) procedieron sin ninguna racemización detectable (LC quiral).

10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos intermedios para la síntesis de compuestos de Fórmula II, en particular, de acuerdo con el procedimiento de la invención. Estos compuestos intermedios son los compuestos de Fórmula D como se definió anteriormente.

En una realización, los compuestos de Fórmula D son aquellos de Fórmula D-1



D-1

15 en donde

R^1 y R^{10} son como se definen con respecto a la Fórmula D; y

20 R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$ y R^{14} son H, o R^{14} es metoxi y R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} y R^{14} son metoxi y $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} , $R^{12'}$ y R^{14} son metoxi y R^{13} y $R^{13'}$ son H.

Los compuestos preferidos de Fórmula D-1 son aquellos en donde:

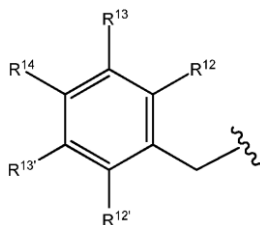
25 R^{14} es metoxi y R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} y R^{14} son metoxi y $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} , $R^{12'}$ y R^{14} son metoxi y R^{13} y $R^{13'}$ son H, preferiblemente R^{12} y R^{14} son metoxi y $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} , $R^{12'}$ y R^{14} son metoxi y R^{13} y $R^{13'}$ son H, más preferiblemente R^{12} y R^{14} son metoxi y $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H; y/o

30 R^{10} es etilo.

Un compuesto preferido de Fórmula D-1 es (R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridazina.

35 Como se ha expuesto anteriormente, la invención también proporciona compuestos de Fórmula III como se definió anteriormente. En una realización, los compuestos de Fórmula III o sales o solvatos de los mismos son aquellos en donde

R^{11} es H o

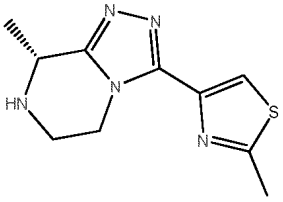
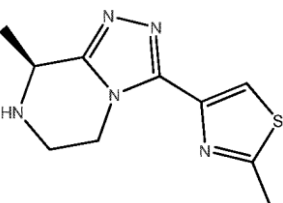
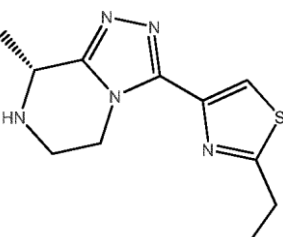
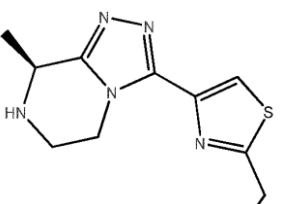
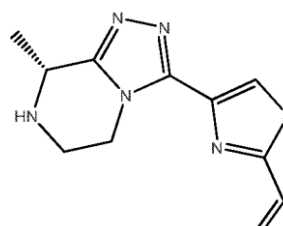
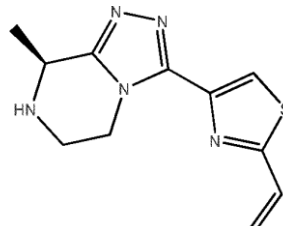


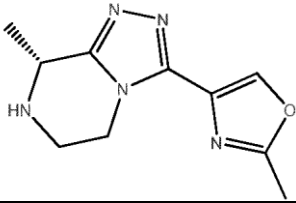
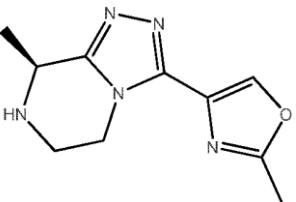
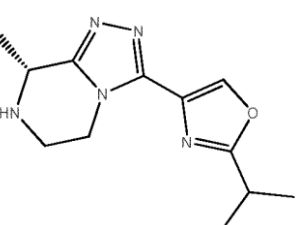
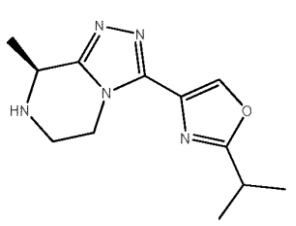
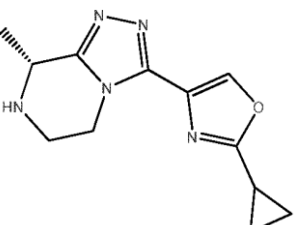
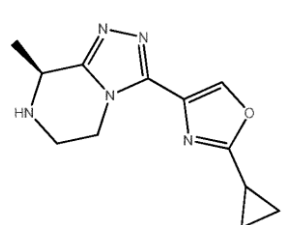
40 en donde

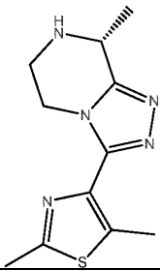
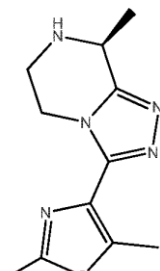
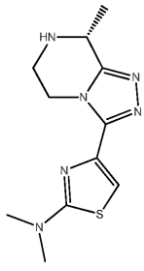
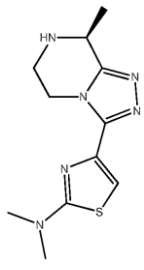
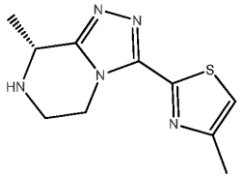
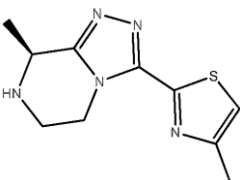
45 R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$ y R^{14} son H, o R^{14} es metoxi y R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} y R^{14} son metoxi y $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} , $R^{12'}$ y R^{14} son metoxi y R^{13} y $R^{13'}$ son H; preferiblemente R^{14} es metoxi y R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} y R^{14} son metoxi y $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} , $R^{12'}$ y R^{14} son metoxi y R^{13} y $R^{13'}$ son H, preferiblemente R^{12} y R^{14} son metoxi y $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} y R^{14} son metoxi y $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H; más preferiblemente R^{12} y R^{14} son metoxi y $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H; y R^1 y $R^{2'}$ son como se define con respecto a la Fórmula II.

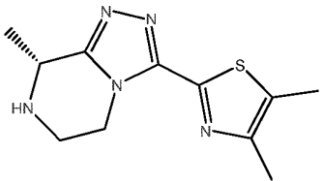
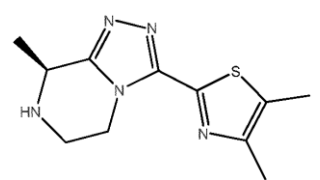
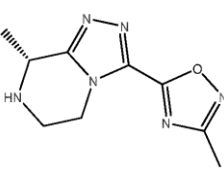
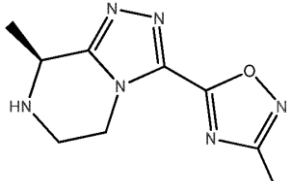
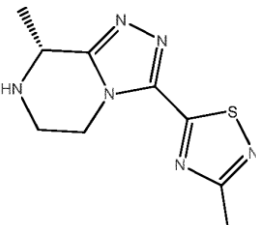
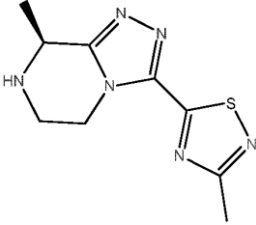
Los compuestos particularmente preferidos de Fórmula III son aquellos enlistados en la Tabla 3 en lo sucesivo:

TABLA 3

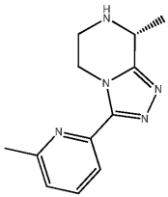
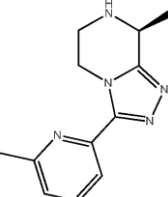
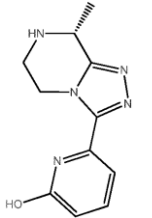
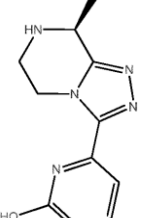
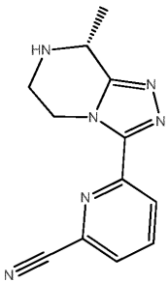
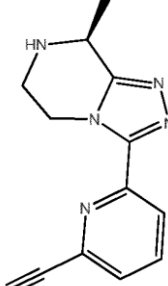
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
1		(<i>R</i>)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	235.31
2		(<i>S</i>)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	235.31
3		(<i>R</i>)-2-etil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	249.34
4		(<i>S</i>)-2-etil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	249.34
5		(<i>R</i>)-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-viniltiazol	247.32
6		(<i>S</i>)-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-viniltiazol	247.32

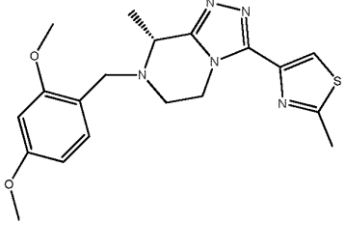
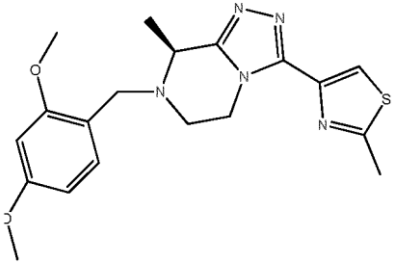
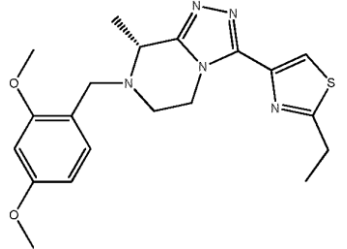
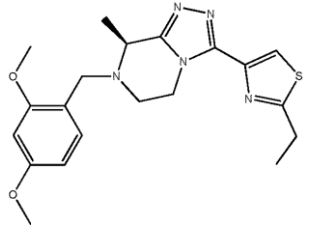
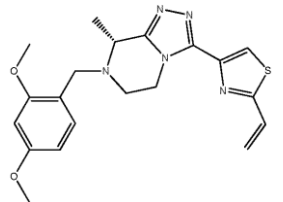
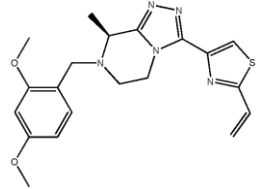
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
7		(<i>R</i>)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	219.24
8		(<i>S</i>)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	219.24
9		(<i>R</i>)-2-isopropil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	247.30
10		(<i>S</i>)-2-isopropil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	247.30
11		(<i>R</i>)-2-ciclopropil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	245.28
12		(<i>S</i>)-2-ciclopropil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	245.28

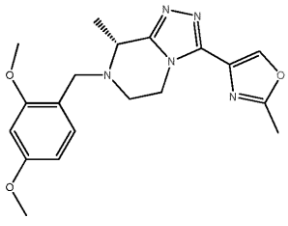
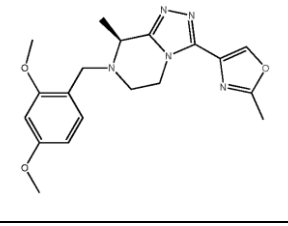
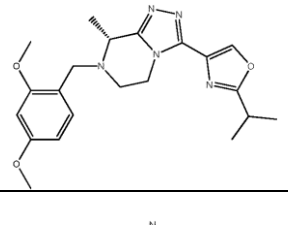
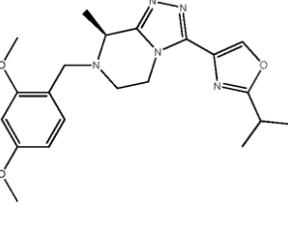
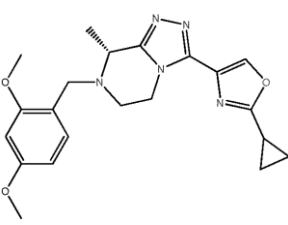
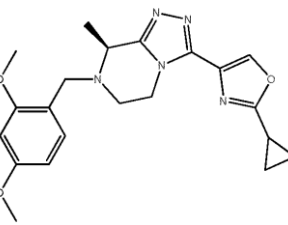
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
13		(<i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	249.34
14		(<i>S</i>)-2,5-dimetil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	249.34
15		(<i>R</i>)-N,N-dimetil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-amina	264.35
16		(<i>S</i>)-N,N-dimetil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-amina	264.35
17		(<i>R</i>)-4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	235.31
18		(<i>S</i>)-4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	235.31

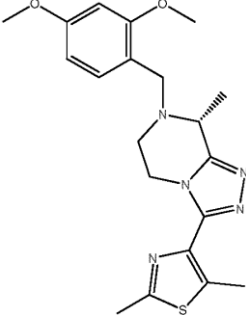
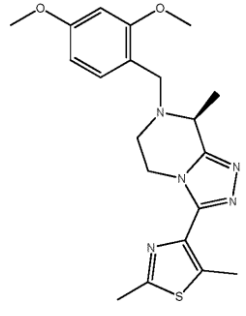
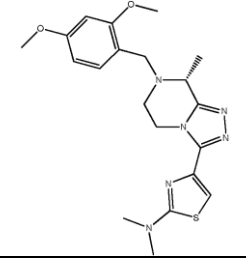
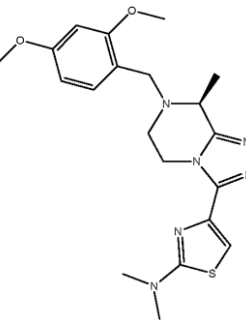
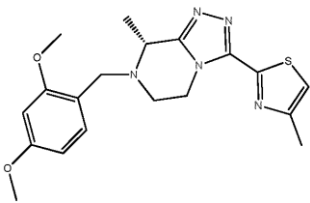
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
19		(<i>R</i>)-4,5-dimetil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	249.34
20		(<i>S</i>)-4,5-dimetil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol	249.34
21		(<i>R</i>)-3-metil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	220.23
22		(<i>S</i>)-3-metil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	220.23
23		(<i>R</i>)-3-metil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazol	236.30
24		(<i>S</i>)-3-metil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazol	236.30

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
25		(<i>R</i>)-3-isopropil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazole	264.35
26		(<i>S</i>)-3-isopropil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazole	264.35
27		(<i>R</i>)-4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	219.24
28		(<i>S</i>)-4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	219.24
29		(<i>R</i>)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	232.29
30		(<i>S</i>)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	232.29

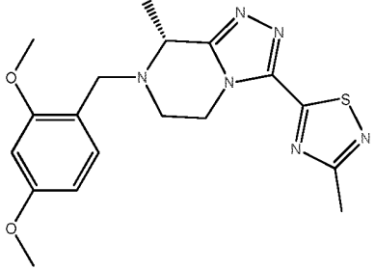
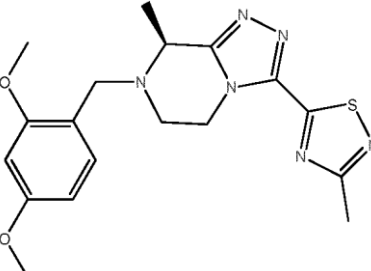
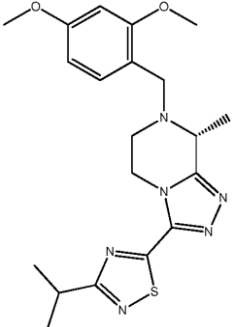
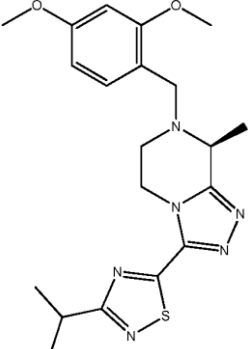
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
31		(R)-8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	229.28
32		(S)-8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	229.28
33		(R)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)piridin-2-ol	231.25
34		(S)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)piridin-2-ol	231.25
35		(R)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)picolinonitrilo	240.26
36		(S)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)picolinonitrilo	240.26

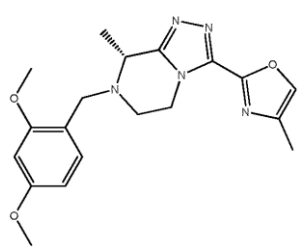
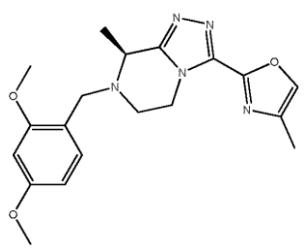
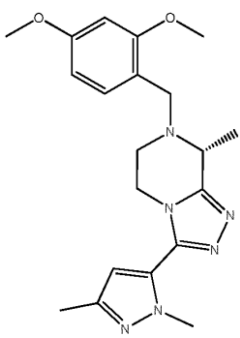
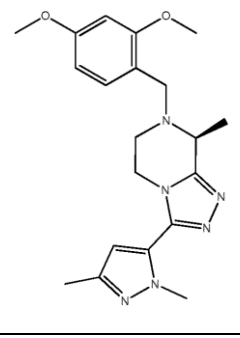
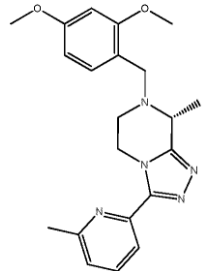
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
37		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-metil-tiazol	385.48
38		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-metil-tiazol	385.48
39		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-etil-tiazol	399.51
40		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-etil-tiazol	399.51
41		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-vinil-tiazol	397.49
42		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-vinil-tiazol	397.49

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
43		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-metil-oxazol	369.42
44		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-metil-oxazol	369.42
45		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-isopropil-oxazol	397.47
46		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo 4,3-a]pirazin-3-il)-2-isopropil-oxazol	397.47
47		(R)-2-ciclopropil-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	395.46
48		(S)-2-ciclopropil-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol	395.46

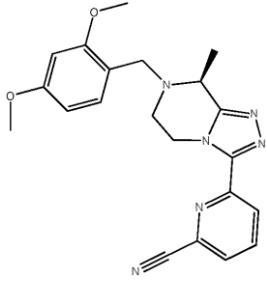
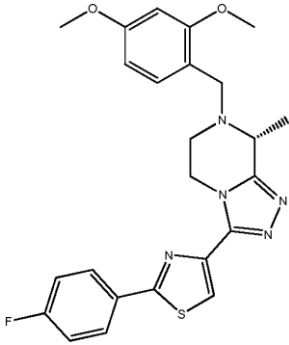
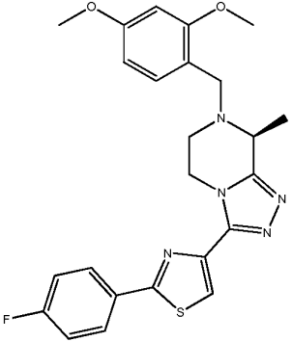
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
49		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2,5-dimetil-tiazol	399.51
50		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2,5-dimetil-tiazol	399.51
51		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-N,N-dimetil-tiazol-2-amina	414.52
52		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-N,N-dimetil-tiazol-2-amina	414.52
53		(R)-2-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-4-metil-tiazol	385.48

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
54		(S)-2-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-4-metil-tiazol	385.48
55		(R)-2-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-4,5-dimetil-tiazol	399.51
56		(S)-2-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-4,5-dimetil-tiazol	399.51
57		(R)-5-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol	370.41
58		(S)-5-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol	370.41

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
59		(R)-5-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol	386.47
60		(S)-5-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol	386.47
61		(R)-5-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-3-isopropil-1,2,4-tiadiazol	414.52
62		(S)-5-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-3-isopropil-1,2,4-tiadiazol	414.52

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
63		(R)-2-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-4-metiloxazol	369.42
64		(S)-2-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-4-metiloxazol	369.42
65		(R)-7-(2,4-dimetoxibencil)-3-(1,3-dimetil-1Hpirazol-5-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	382.46
66		(S)-7-(2,4-dimetoxibencil)-3-(1,3-dimetil-1Hpirazol-5-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	382.46
67		(R)-7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	382.46

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
68		(S)-7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	379.46
69		(R)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)piridin-2-ol compuesto con 1-etil-2,4-dimetoxibenceno (1:1)	397.47
70		(S)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)piridin-2-ol compuesto con 1-etil-2,4-dimetoxibenceno (1:1)	397.47
71		(R)-6-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)picolinonitrilo	390.44

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico	Peso molecular
72		(S)-6-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)picolinonitrilo	390.44
73		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-(4-fluorofenil) tiazol	465.54
74		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-(4-fluorofenil) tiazol	465.54

Los compuestos de Fórmula D, especialmente D-1, y Fórmula III, en particular (R)-1-(2,4 dimetoxibencil)-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropirazina y aquellos de la tabla 3 arriba, o sales o solvatos de los mismos son particularmente interesantes para la síntesis de 5,6,7,(8-sustituido)-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas quirales, que son compuestos intermedios útiles para la síntesis de ingredientes farmacéuticos activos, tales como antagonistas selectivos del receptor de NK-3.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere al uso de estos compuestos o sales o solvatos de los mismos para la síntesis de ingredientes farmacéuticos activos, tales como antagonistas selectivos del receptor de NK-3.

Aplicaciones

Los compuestos de la invención son por lo tanto útiles como medicamentos, en particular en la prevención y/o tratamiento de la depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo el síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, problemas de reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de hormonas sexuales que incluyen, pero no se limitan a hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma próstata metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie

5 de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, fibroma uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), trastorno disfórico premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis de ovario (HAIR-AN con hiperplasia de las células luteinizadas de la teca en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico o suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis.

10 También se divulga un método para retrasar en un paciente la aparición de la depresión, ansiedad, sicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo el síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, problemas de reproducción, anticoncepción y enfermedades que dependen de hormonas sexuales incluyendo pero no limitado a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, fibroma uterino, cánceres que dependen de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), trastorno disfórico premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis de ovario (HAIR-AN con hiperplasia de las células luteinizadas de la teca en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico o suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o sales o solvato farmacéuticamente aceptables o del mismo a un paciente que requiera del mismo.

25 Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano.

30 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos ginecológicos e infertilidad. En particular, la invención proporciona métodos para suprimir la oleada de LH en la concepción asistida.

Los compuestos de la invención también son útiles para causar la castración masculina y para inhibir el deseo sexual en los hombres. Esto es de particular interés en el tratamiento de los delincuentes sexuales masculinos.

35 La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la depresión, la ansiedad, sicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo el síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, problemas de reproducción, anticoncepción y enfermedades que dependen de hormonas sexuales incluyendo pero no limitado a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, fibroma uterino, cánceres que dependen de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), trastorno disfórico premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis de ovario (HAIR-AN con hiperplasia de las células luteinizadas de la teca en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico o suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis en un paciente.

50 Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano.

55 La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o sales o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para la fabricación de un medicamento para suprimir la oleada de LH en la concepción asistida en un paciente. Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente una mujer.

60 La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o una de sales o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para la fabricación de un medicamento para causar la castración masculina y para inhibir el impulso sexual en los hombres. Esto es de particular interés en el tratamiento de los delincuentes sexuales masculinos.

65 También se divulga un método para modular la actividad del receptor de NK-3, en un paciente, preferiblemente un animal de sangre caliente, y aún más preferiblemente un ser humano, que requiera de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de compuesto de la presente invención, o sales o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

De acuerdo con una realización, los compuestos de la invención, sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden administrar como parte de una terapia de combinación. Por lo tanto, se incluyen dentro del alcance de las presentes realizaciones de la invención que comprenden la coadministración de, y composiciones y medicamentos que contienen, además de un compuesto de la presente invención, sales o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo como ingrediente activo, agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos. Tales regímenes de fármacos múltiples, a menudo denominados como "terapia de combinación", se pueden usar en el tratamiento y/o prevención de cualquiera de las enfermedades o condiciones mediadas por o asociadas con la modulación del receptor de NK-3. El uso de tales combinaciones de agentes terapéuticos es especialmente pertinente con respecto al tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente en un paciente que requiera de tratamiento o que esté en riesgo de convertirse en uno de tales pacientes. Además del requisito de la eficacia terapéutica, lo que puede requerir del uso de agentes activos además de los compuestos moduladores del receptor de NK-3 de Fórmula I o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, puede haber razones adicionales que obligan o recomiendan la utilización de combinaciones de fármacos que impliquen ingredientes activos que representan terapia adjunta, es decir, que complementan y suplementan la función realizada por los compuestos moduladores del receptor de NK-3 de la presente invención. Los agentes terapéuticos adicionales adecuados usados para el propósito de tratamiento auxiliar incluyen fármacos que, en lugar de tratar directamente o prevenir una enfermedad o afección mediada por o asociada con la modulación del receptor de NK-3, el tratamiento de enfermedades o condiciones que resultan directamente de o indirectamente acompañan a la enfermedad o afección modulada por el receptor básico o subyacente de NK-3.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, el compuesto de Fórmula I, sales o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se pueden usar en terapia de combinación con fármacos antipsicóticos (APD), para mejorar la eficacia y minimizar los efectos secundarios asociados a APD incluyendo pero sin limitarse a dopamina 2/3 y antagonistas de receptores de 5-HT₂. Más particularmente, el compuesto de Fórmula I, sales o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo pueden utilizarse como una terapia adjunta en combinación con un fármaco antipsicótico atípico, incluyendo, pero no limitado a risperidona, clozapina, olanzapina, en donde el modulador del receptor de NK-3 puede servir un papel como limitante de la dosis para el antipsicótico atípico y por lo tanto evitarle al paciente algunos de los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos atípicos.

Por lo tanto, los métodos de tratamiento y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden emplear los compuestos de Fórmula I o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos en forma de monoterapia, pero dichos métodos y composiciones también pueden usarse en la forma de terapia múltiple en la que uno o más compuestos de Fórmula I o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se administran conjuntamente en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos.

En las combinaciones de la realización descrita anteriormente de la presente invención, el compuesto de Fórmula I, sales o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y otros agentes terapéuticos activos pueden administrarse en términos de formas de dosificación, ya sea por separado o en combinación entre sí, y en términos de su tiempo de administración, ya sea en serie o simultáneamente. Por lo tanto, la administración de un agente componente puede ser antes de, concurrente con, o posterior a la administración del(de los) otro(s) agente(s) componente(s).

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o sales o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Como se indicó anteriormente, la invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen, además de un compuesto de la presente invención, sales o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo como ingrediente activo, agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos.

Otro objetivo de esta invención es un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención, o sales o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como ingrediente activo.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o sales o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para la fabricación de un medicamento para modular la actividad del receptor de NK-3 en un paciente, que requiera de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de compuesto de la presente invención, o sales o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano.

Como se ha expuesto anteriormente, los compuestos de la invención, sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden usar en monoterapia o en terapia de combinación. Por lo tanto, de acuerdo con una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para al menos uno de los propósitos descritos anteriormente, en donde dicho medicamento se administra a un paciente que requiera del mismo, preferiblemente un animal de sangre caliente, y aún más preferiblemente un ser humano, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y/o ingrediente activo. Los beneficios y ventajas de tal régimen de medicamentos múltiples, los posibles regímenes de administración, así como agentes terapéuticos adicionales adecuados y/o ingredientes activos son aquellos descritos anteriormente.

5 En general, para uso farmacéutico, los compuestos de la invención se pueden formular como una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

10 Por medio de ejemplos no limitativos, tal formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (por ejemplo, por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), para administración tópica (incluyendo ocular), para administración por inhalación, por medio de un parche para la piel, por medio de un implante, por medio de un supositorio, etc. Tales formas de administración adecuadas – que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la forma de administración, así como los métodos y portadores, diluyentes y excipientes para uso en la preparación de los mismos, serán evidentes para el experto en la materia; se hace referencia a la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

15 Algunos ejemplos preferidos, pero no limitativos, de tales preparaciones incluyen comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, cápsulas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, gotas, soluciones inyectables estériles y polvos envasados en forma estéril (que por lo general se reconstituyen antes de su uso) para la administración en forma de bolo y/o para administración continua, que se pueden formular con vehículos, excipientes, y diluyentes que son adecuados por sí mismos para dichas formulaciones, tal como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o mezclas adecuadas de los mismos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias que se usan comúnmente en formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes dispersantes, desintegrantes, agentes de relleno, rellenos, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc.. Las composiciones también se pueden formular para proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del(de los) compuesto(s) activo(s) contenido(s) en las mismas.

20 25 30 35 Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, y se pueden envasar convenientemente, por ejemplo en una caja, blíster, vial, botella, bolsa, ampolla o en cualquier otro soporte o contenedor adecuado de una sola dosis o de dosis múltiples (que pueden marcarse adecuadamente); opcionalmente con uno o más folletos con información y/o instrucciones para el uso del producto. Generalmente, tales dosificaciones unitarias contendrán entre 0,05 y 1000 mg, y por lo general entre 1 y 500 mg, de al menos un compuesto de la invención, por ejemplo, aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200, 300 o 400 mg por dosis unitaria.

40 Por lo general, dependiendo de la condición a prevenir o tratar y la vía de administración, usualmente se administra el compuesto activo de la invención entre 0,01 a 100 mg por kilogramo, más a menudo entre 0,1 y 50 mg, tal como entre 1 y 25 mg, por ejemplo aproximadamente 0,5, 1, 5, 10, 15, 20 o 25 mg, por kilogramo de peso corporal del paciente por día, que se puede administrar como una sola dosis diaria, divididos en una o más dosis diarias, o esencialmente continuamente, por ejemplo, utilizando una infusión de goteo.

Definiciones

45 Las definiciones y explicaciones a continuación son para términos como los usados a lo largo de toda la solicitud, incluyendo tanto la memoria descriptiva como las reivindicaciones.

50 Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos utilizados han de interpretarse de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario.

El término "halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo. Los grupos halo preferidos son flúor y cloro. El grupo halo más preferido es flúor en la presente invención a menos que se indique lo contrario en el presente documento.

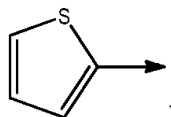
55 El término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en donde n es un número mayor que o igual a 1. En general, los grupos alquilo de esta invención comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados.

Los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo y t-butilo.

60 El término "haloalquilo", solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado como se definió anteriormente en donde uno o más hidrógenos se reemplazan con un halógeno como se definió anteriormente. Los ejemplos no limitantes de tales radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y similares. Haloalquilo de x a y átomos de carbono y alquilo de x a y átomos de carbono se refieren a grupos alquilo que comprenden de x a y átomos de carbono. Los grupos haloalquilo preferidos son difluorometilo, trifluorometilo.

El término "alqueno" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado, que puede ser lineal o ramificado, que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos alqueno adecuados comprenden entre 2 y 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno son etenilo (vinilo), 2-propenilo (alilo). El grupo alqueno preferido aquí es el grupo vinilo.

5 El término "tiofen-2-ilo", como se usa en este documento significa un grupo de fórmula



10 en donde la flecha define el punto de unión.

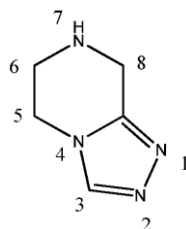
El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento es un grupo alquilo cíclico, es decir, un grupo hidrocarbilo monovalente, saturado, o insaturado que tiene 1 o 2 estructuras cíclicas.

15 Cicloalquilo incluye sólo grupos hidrocarbilo monocíclicos. Los grupos cicloalquilo pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y, en general, de acuerdo con esta invención comprenden de 3 a 4, más preferiblemente 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo y ciclobutilo, con ciclopropilo siendo especialmente preferido.

20 El término "éster" o "ésteres" como se usa en este documento significa un grupo seleccionado del grupo que consiste de alquiloxicarbonilo no sustituido de 1 a 4 átomos de carbono, feniloxicarbonilo no sustituido o fenil(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)oxicarbonilo no sustituido.

25 Los grupos éster adecuados incluyen metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, *n*-propiloxicarbonilo, *i*-propiloxicarbonilo, *n*-butiloxicarbonilo, *i*-butiloxicarbonilo, *s*-butiloxicarbonilo, *t*-butiloxicarbonilo, feniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y fenetiloxicarbonilo, entre los que se prefieren metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, propiloxicarbonilo, *i*-propiloxicarbonilo, feniloxicarbonilo, y benciloxicarbonilo.

30 Los átomos en el anillo de 5,6,7,(8-sustituido)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinas de la invención se numeran con base el esquema a continuación.



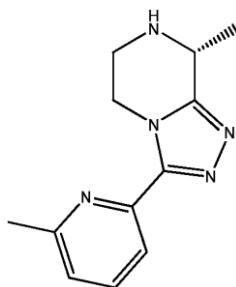
35 Los enlaces de un carbono asimétrico en los compuestos generalmente se representan mediante una línea continua (—), una línea en zigzag (⚡), una cuña continua (▬), o una cuña de puntos (⋯). El uso ya sea de una cuña continua o discontinua para representar enlaces de un átomo de carbono asimétrico pretende indicar que sólo se pretende incluir el estereoisómero mostrado.

40 En los compuestos de la invención, una cuña de puntos (⋯) que porta un metilo en la posición del carbono 8 se utiliza para representar el enantiómero (R). Una cuña continua (▬) se utiliza para representar el enantiómero (S).

45 Los compuestos de Fórmula II y las fórmulas parciales de los mismos contienen un centro de carbono estereogénico en la posición 8 y por lo tanto pueden existir como enantiómeros (R) y (S). El uso de una línea continua para representar el enlace entre la posición 8 del anillo y R¹ con una estrella junto a la posición 8 indica que los enantiómeros individuales están destinados, excluyendo así las mezclas racémicas de los mismos.

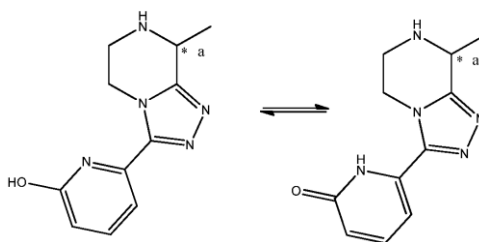
50 Una cuña continua (▬) para el enlace entre la posición 8 del anillo y R¹ se utiliza para describir el enantiómero (S) y una cuña punteada (⋯) para el enlace entre la posición 8 del anillo y R¹ se utiliza para representar el enantiómero (R).

Por ejemplo, (R)-8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina se representa como ...



Una forma de equilibrio tautomero prototrópico puede existir en ciertos compuestos de Fórmula I” engendrando con ello que existan uno o ambos tautómeros; a continuación se ilustra un ejemplo.

5



Todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención caen, siempre que sea aplicable, dentro del alcance de la invención, independientemente de que tautómero específico se dibuje o se nombre.

10

Los compuestos de la invención pueden estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmulas I, II y III incluyen las sales de adición de ácido de los mismos. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2–napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

15

20

Los compuestos de Fórmulas I, II o III de la invención se pueden preparar en forma de sal mediante el uso de formadores de sal. Los ácidos adecuados son preferiblemente, pero no se limitan a aquellos que son considerados para formar sales farmacéuticamente aceptables (véase, por ejemplo: Wermuth, C.G.; Stahl, P.H. en "Handbook of Pharmaceutical Salts", Wiley–VCH: Nueva York, 2002). Tales sales se pueden formar para mejorar la pureza química y/o mejorar la vida útil durante almacenamiento del compuesto intermedio de la sal acompañante. Los ejemplos de formadores de sal relevantes como se mencionó anteriormente incluyen en un sentido no limitativo los siguientes ácidos; a través de cualquiera y todas las formas estereoisoméricas según el caso: HCl, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido etanosulfónico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido succínico, ácido fenilpropiónico, ácido p–toluenosulfónico. Los formadores de sal preferidos incluyen HCl.

25

30

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmulas I, II y III pueden ser preparados por uno o más de estos métodos:

35

- (i) haciendo reaccionar los compuesto de Fórmulas I, II o III con el ácido deseado;
- (ii) retirando un grupo protector débil en medio ácido de un precursor adecuado del compuesto de Fórmulas I, II o III; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de Fórmulas I, II o III en otra por reacción con un ácido apropiado o por medio de una columna adecuada de intercambio iónico.

40

El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un compuesto en esta invención que contiene cantidades estequiométricas o parcialmente estequiométricas de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables tales como etanol. El término "hidrato" se refiere a cuando dicho disolvente es agua.

45

Todas las referencias a los compuestos de Fórmulas I, II o III incluyen referencias a sales, solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de Fórmulas I, II o III como se ha definido anteriormente, incluyendo todos los polimorfos y formas cristalinas de los mismos, profármacos, profármacos y tautómeros de los mismos y compuestos marcados isotópicamente de Fórmulas I, II o III.

- 5 Además, aunque en general, con respecto a las sales de los compuestos de la invención, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, debe observarse que la invención en su sentido más amplio incluye también sales que no son farmacéuticamente aceptables, que pueden por ejemplo ser utilizadas en el aislamiento y/o purificación de los compuestos de la invención. Por ejemplo, las sales formadas con ácidos o bases ópticamente activos se pueden utilizar para formar sales diastereoisoméricas que pueden facilitar la separación de los isómeros ópticamente activos de los compuestos de Fórmulas I, II o III anteriores.
- 10 La invención también cubre generalmente todos los profármacos farmacéuticamente aceptables y profármacos de los compuestos de Fórmulas I, II o III.
- 15 El término "profármaco", como se utiliza aquí significa los derivados farmacológicamente aceptables de los compuestos de Fórmulas I, II o III, tales como por ejemplo ésteres, cuyo de biotransformación *in vivo* genera el fármaco biológicamente activo. Los profármacos se caracterizan generalmente por una mayor biodisponibilidad y se metabolizan fácilmente en compuestos biológicamente activos *in vivo*.
- 20 El término "profármaco", como se usa aquí, significa cualquier compuesto que será modificado para formar una especie de fármaco, en donde la modificación puede tener lugar ya sea dentro o fuera del cuerpo, y, o bien antes o después de que el profármaco llegue a la zona del cuerpo donde se indica la administración del fármaco.
- 25 El término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, más preferiblemente un humano, quien/que está a la espera de recibir, o está recibiendo atención médica o es/será objeto de un procedimiento médico.
- El término "humano" se refiere a un sujeto de ambos sexos y en cualquier etapa del desarrollo (es decir, recién nacido, infante, joven, adolescente, adulto).
- 30 Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento", como se usa en el presente documento, se entiende que incluye aliviar, atenuar o abolir una condición o enfermedad y/o sus síntomas acompañantes.
- Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención", como se usa aquí, se refieren a un método para retrasar o impedir la aparición de una condición o enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, evitando que un paciente adquiera una condición o enfermedad, o reducir el riesgo de adquirir una condición o enfermedad de un paciente.
- 35 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" (o más simplemente una "cantidad efectiva"), como se usa en este documento significa la cantidad de agente activo o ingrediente activo (por ejemplo, antagonista de NK-3) que es suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el paciente al cual/a quien se de administra.
- 40 El término "administración", o una variante del mismo (por ejemplo, "que se administra"), significa proporcionar el agente activo o ingrediente activo (por ejemplo, un antagonista de NK-3), solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable, al paciente a quien/cuya condición, síntoma o enfermedad va a ser tratada o prevenida.
- 45 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que los ingredientes de una composición farmacéutica son compatibles entre sí y no perjudiciales para el paciente de la misma.
- El término "antagonista", como se usa en este documento significa un compuesto que se une competitivamente o no competitivamente a un receptor en el mismo sitio que un agonista (por ejemplo, el ligando endógeno) y no activa una respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor. Un antagonista para un receptor específico, por lo tanto, inhibe la respuesta intracelular inducida por un agonista para ese receptor específico.
- 50 El término "enfermedad dependiente de hormonas sexuales", como se usa en este documento significa una enfermedad que se ve agravada por, o causada por una producción excesiva, inapropiada o no regulada de hormonas sexuales. Ejemplos de tales enfermedades en los hombres incluyen pero no se limitan a hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma próstata metastásico, cáncer testicular, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino y pubertad precoz en niños. Ejemplos de tales enfermedades en las mujeres incluyen pero no se limitan a endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, cánceres dependientes de hormonas (cáncer de ovario, cáncer de mama), tumor productor de andrógenos (tumor de ovario o suprarrenal virilizante), hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), trastorno disfórico premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis de ovario (HAIR-AN con hiperplasia de las células luteinizadas de la teca en el estroma de ovario), otra manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), menorragia y adenomiosis (crecimiento endometrial anormal dentro del músculo del útero).
- 60 El término "trastornos psicóticos" como se usa en este documento significa un grupo de enfermedades que afectan la mente. Estas enfermedades alteran la capacidad del paciente para pensar con claridad, hacer buenos juicios, responder emocionalmente, comunicarse eficazmente, comprender la realidad, y comportarse adecuadamente. Cuando los síntomas son graves, los pacientes con trastornos psicóticos tienen dificultad para permanecer en contacto con la realidad y con frecuencia son incapaces de satisfacer las demandas ordinarias de la vida diaria. Los trastornos
- 65

psicóticos incluyen pero no se limitan a, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias o trastornos psicóticos no bien especificados (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed. 4ª, American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994).

El término "vehículo farmacéutico" como se usa en la presente memoria significa un vehículo o medio inerte que se utiliza como disolvente o diluyente en el cual se formula y/o administra el agente farmacéuticamente activo. Los ejemplos no limitantes de vehículos farmacéuticos incluyen cremas, geles, lociones, soluciones, y liposomas.

La expresión "reactivo que resulta en un grupo protector N-sp³ (PG) en el nitrógeno de la amina del compuesto de Fórmula A" significa cualquiera de dichos reactivos que resultan en la(s) sustitución(es) del grupo protector escindible mientras que conserva el átomo de nitrógeno protegido como una amina terciaria, es decir, en la forma hibridada N-sp³. El grupo bencilo de "grupos protectores N-sp³", opcionalmente sustituido por uno o más grupos donantes de electrones, tales como por ejemplo grupos alcohol, grupos alcoxi (especialmente metoxi), grupos amino, grupos alquilo. Ejemplos de tales reactivos incluyen, pero no se limitan a, benzaldehído, 4-metoxibenzaldehído, 2,4-dimetoxibenzaldehído, y 2,4,6-trimetoxibenzaldehído. Ejemplos de N-bencilo o grupos protectores N-bencilo sustituidos ricos en electrones incluyen, pero no se limitan a N-bencilo, N-4-metoxibencilo, N-3,4-dimetoxibencilo, N-3-metoxibencilo, N-3,5-dimetoxibencilo, N-2,4,6-trimetoxibencilo. (Véase Wuts, PGM; Greene, TW en "Greenes's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience: Nueva York, 4 edición, capítulo 7, páginas 696-926, y Kocienski, PJ En "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag: Stuttgart, Nueva York; 3 Edición, capítulo 8, páginas 487-643).

La presente invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos pretenden ser representativos de formas de realización específicas de la invención, y no pretenden ser limitativos del alcance de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la estructura cristalina de rayos X del compuesto n° 1 (elipsoides de desplazamiento térmico dibujados en el nivel de probabilidad del 50%).

La Figura 2 muestra la estructura cristalina de rayos X del compuesto n° 19 (elipsoides de desplazamiento térmico dibujados en el nivel de probabilidad del 50%).

La Figura 3 muestra los efectos de una sola dosis intravenosa de 10 mg/kg del compuesto n° 1 sobre los niveles en plasma de la hormona luteinizante ('LH') en ratas Sprague-Dawley macho castradas medidas 1 hora después de la dosificación. Los niveles de LH se expresan como la media ± S.E.M. El vehículo es 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina/H₂O al 9% (p/p). Vehículos, N = 10 ratas; Compuesto n° 1, N = 9 ratas.

La Figura 4 muestra los efectos de una sola dosis intravenosa de una dosis de 10 mg/kg del compuesto n° 19 sobre los niveles en plasma de la hormona luteinizante ('LH') en ratas Sprague-Dawley macho castradas medidas 1 hora después de la dosificación. Los niveles de LH se expresan como la media ± S.E.M. El vehículo es 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina/H₂O al 9% (p/p). Vehículos, n = 5 ratas; Compuesto n° 19, n = 5 ratas.

La Figura 5 muestra los efectos de una dosis intravenosa única de 50 mg/kg del compuesto n° 1 sobre los niveles en plasma de testosterona en ratas macho Sprague-Dawley. N = 3 ratas por grupo de tratamiento. Los niveles de testosterona se midieron inmediatamente antes de la dosificación y a veces 1, 5, 15, 90, 150, 210 min después de la dosificación para derivar una curva de tiempo-respuesta. Los datos se expresan como el área bajo la curva de testosterona ('AUC') ± S.E.M. El vehículo es 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina/H₂O al 9% (p/p).

Ejemplos

Ejemplos de química

Todas las temperaturas reportadas se expresan en grados Celsius (°C); todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (TA) a menos que se indique lo contrario.

Todas las reacciones fueron seguidas por análisis de cromatografía en capa fina (TLC) (placas de TLC, gel de sílice 60 F₂₅₄, Merck) que se usó para controlar las reacciones, establecer las condiciones de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Todos los demás agentes de desarrollo de TLC/técnicas de visualización, procedimientos de configuración o purificación experimentales que se utilizaron en esta invención, cuando no se describen con detalles específicos, se supone que son conocidos por aquellos versados en la técnica y se describen en los manuales de referencia estándar tales como: i) Gordon, AJ; Ford, R. A. "The Chemist's Companion - A Handbook of Practical Data, Techniques, and References", Wiley: New York, 1972; ii) Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Pearson Prentice Hall: Londres, 1989.

Los espectros de HPLC-MS se obtuvieron típicamente en un LCMS Agilent utilizando ionización por electroaspersión

(ESI). El instrumento Agilent incluye un muestreador automático Agilent 1200, una bomba binaria 1100, un detector 1100 de múltiples longitudes de onda ultravioleta y un espectrómetro de masas 6100 de un solo cuadrupolo. La cromatografía en columna utilizada fue Sunfire de dimensiones 3,5 μm , C18, 3,0 x 50 mm.

5 El eluyente típicamente utilizado fue una mezcla de solución A (0,1% de TFA en H_2O) y solución B (0,1% de TFA en MeCN).

10 Se aplicó gradiente a una velocidad de flujo de 1,3 mL por minuto de la siguiente manera: Gradiente A: se mantuvieron las condiciones iniciales de 5% de solución B durante 0,2 min, se incrementó linealmente a 95% de solución B en 6 min, se mantuvo en 95% durante 1,75 min, regresó a las condiciones iniciales en 0,25 min y se mantuvo durante 2,0 min; gradiente B: se mantuvo en las condiciones iniciales de 5% de solución B durante 0,2 min, se incrementó linealmente a 95% en 2,0 min, se mantuvo en 95% durante 1,75 min, volvió a las condiciones iniciales en 0,25 min y se mantuvo durante 2 min.

15 La determinación de la pureza quiral se hizo usando HPLC quiral que se realizó en un Agilent 1100 (bomba binaria y un detector de longitud de múltiples longitudes de onda ultravioleta) con posibilidad de inyección manual o automática (Automuestreador 1100). Las columnas utilizadas fueron CHIRALPAK IA 5 μm , 4,6 x 250 mm o CHIRALPAK IB 5 μm , 4,6 x 250 mm en modo isocrático. La elección del eluyente se predijo sobre las características específicas de cada separación. Otros detalles relativos a los métodos de HPLC quiral utilizados se proporcionan a continuación.

20 Método A: columna Chiralpak IA 5 μm , 4,6 x 250 mm, eluyente: EtOAc más 0,1% de DEA, velocidad de flujo: 1,0 mL por minuto; detección UV a 254 nm; columna a TA, se utilizó el eluyente como disolvente de la muestra.

Método A': columna Chiralpak IA 5 μm , 4,6 x 250 mm, eluyente: EtOAc más 0,1% de DEA, velocidad de flujo: 1,5 mL por minuto; detección UV a 254 nm; columna a TA, se utilizó el eluyente como disolvente de la muestra.

25 Método B: columna Chiralpak IA 5 μm , 4,6 x 250 mm, eluyente: hexano/isopropanol/diclorometano (3:1:1 v/v) más 0,1% de DEA, velocidad de flujo: 1,0 mL por minuto; detección UV a 254 nm, columna a TA, se utilizó el eluyente como disolvente de la muestra.

30 Método B: columna Chiralpak IA 5 μm , 4,6 x 250 mm, eluyente: hexano/isopropanol/diclorometano (3:1:1 v/v) más 0,1% de DEA, velocidad de flujo: 1,5 mL por minuto; detección UV a 254 nm, columna a TA, se utilizó el eluyente como disolvente de la muestra.

Método C: columna Chiralpak IB 5 μm , 4,6 x 250 mm, eluyente: hexano/etanol (7:3 v/v) más 0,1% de DEA, velocidad de flujo: 1,0 mL min^{-1} , mL por minuto; detección UV a 254 nm, columna a TA, se utilizó el eluyente como disolvente de la muestra.

35 Método C: columna Chiralpak IA 5 μm , 4,6 x 250 mm, eluyente: hexano/etanol (1:1 v/v) más 0,1% de DEA, velocidad de flujo: 1,0 mL por minuto; detección UV a 254 nm, columna a TA, se utilizó el eluyente como disolvente de la muestra.

40 Las purificaciones de HPLC preparativa se llevan a cabo típicamente en un instrumento Waters FractionLynx. Este instrumento consiste en un colector de fracciones, un manejador de la muestra 2767, un control de bomba de un módulo II, una bomba de HPLC 515, un módulo de gradiente binario 2525, una válvula de conmutación, un detector de arreglo de fotodiodos 2996 y un espectrómetro de masas Micromass ZQ. La columna de cromatografía usada fue Waters SunFire 5 μm , C18, 19 x 100 mm, o XBridge 5 μm , C18, 19 x 100 mm, dependiendo del tipo de sistema eluyente empleado, es decir, condiciones de bajo pH o alto pH.

45 Para purificaciones de HPLC de alto pH, el eluyente normalmente consistió de una mezcla de solución A (bicarbonato de amonio 0,04 M en H_2O más 0,1% de NH_4OH concentrado) y la solución B fue MeCN. El gradiente fue adaptado en función del perfil de impurezas en cada muestra purificada, lo que permite una separación suficiente entre las impurezas y el compuesto deseado.

50 Las purificaciones por HPLC preparativo quiral se realizaron en un instrumento Agilent 1200 (bomba preparativa 1200 y detector 1200 de múltiples longitudes de onda ultravioleta) con inyección manual. Las columnas quirales utilizadas son los siguientes: CHIRALPAK IA 5 μm , 20 x 250 mm, CHIRALPAK IA 5 μm , 10 x 250 mm o una CHIRALPAK IB 5 μm , 10 x 250 mm. Se emplearon todos los métodos de HPLC quiral en un modo isocrático. La mezcla eluyente se seleccionó con base en el experimento HPLC quiral analítica (véase más arriba) que proporcionan la mejor separación quiral.

55 Los espectros de RMN ^1H (300 MHz) y RMN ^{13}C (75 MHz) se registraron en un Instrumento Bruker Avance DRX 300. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento se expresan en Hertz (Hz). Las abreviaturas para las multiplicidades observadas en los espectros de RMN son como sigue: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuadrupleto), m (multiplete), br (amplio).

60 Los disolventes, reactivos y materiales de partida se adquirieron y utilizaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales a menos que se especifique lo contrario.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

65 Boc: *tert*-butoxicarbonilo,
Comp: compuesto,

DCM: diclorometano,
 DEA: dietilamina,
 DMA: N,N-dimetilacetamida,
 DMB: 2,4-dimetoxibencilo,
 5 DMB-CHO: 2,4-dimetoxibenzaldehído,
 DMF: N,N-dimetilformamida,
 ee: exceso enantiomérico,
 eq: equivalente(s),
 Et: etilo,
 10 EtOAc : acetato de etilo,
 EtOH: etanol,
 g: gramo(s),
 h: hora(s),
 15 IPA: isopropanol,
 L: litro(s),
 MeOH: metanol,
 μ L: microlitro(s),
 mg: miligramo(s),
 20 mL: mililitro(s),
 mmol: milimol(es),
 min: minuto(s),
 NMM: N-metilmorfolina
 P: pureza UV a 254 nm o 215 nm, determinada por HPLC-MS
 25 PMB: 4-metoxibencilo,
 PMB-CHO: 4-metoxibenzaldehído,
 TA: temperatura ambiente,
*t*Bu: terc-butilo,
 TFA: ácido trifluoroacético,
 THF: tetrahidrofurano,
 30 TLC: cromatografía en capa fina,
 TMS: trimetilsililo,
 Y: rendimiento.

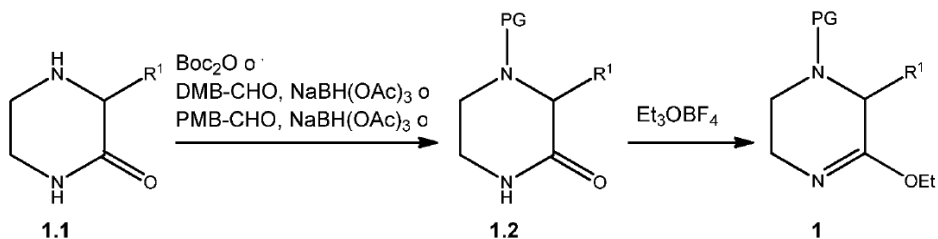
35 Los compuestos intermedios y los compuestos descritos a continuación se nombraron usando ChemDraw® Ultra versión 12.0 (CambridgeSoft, Cambridge, MA, EE.UU.).

I. Síntesis racémica

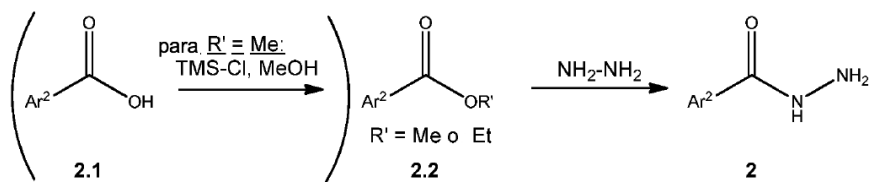
40 I.1. Esquema general de síntesis para la síntesis racémica

La mayoría de los compuestos de la invención fueron sintetizados utilizando la metodología descrita en el Esquema 1, que representa la síntesis del producto racémico. Los productos racémicos se sometieron a HPLC quiral para la separación quiral.

45 Etapa 1

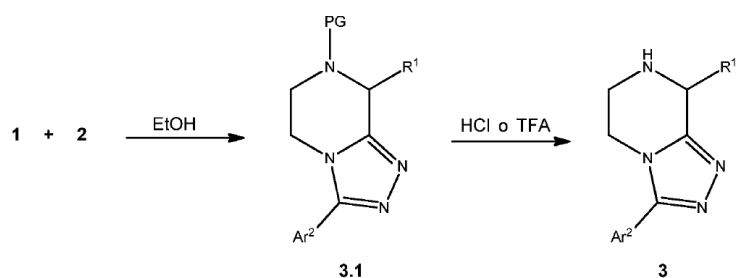


Etapa 2

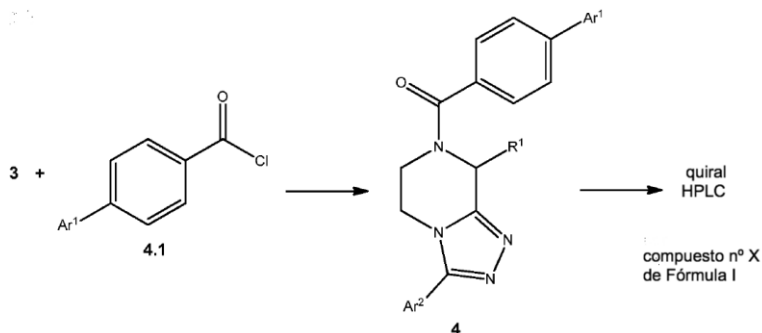


50

Etapa 3



Etapa 4



5

Esquema 1: Esquema general de síntesis racémica para la preparación de los compuestos de la invención

El esquema general de síntesis comprende las siguientes etapas:

10

Etapa 1: La cetopiperazina 1.1 fue protegida y convertida en iminoéter 1 utilizando el reactivo de Meerwein (Et_3OBF_4).

Etapa 2: El éster 2,2 fue posteriormente convertido en acil hidrazida 2. El éster 2,2 puede obtenerse por esterificación del ácido 2.1.

15

Etapa 3: La ciclodeshidratación entre la acil hidrazida 2 y el iminoéter 1 proporcionó la triazolopiperazina 3.1 protegida. Después de eso, 3.1 fue sometida a desprotección acidolítica para obtener 3.

20

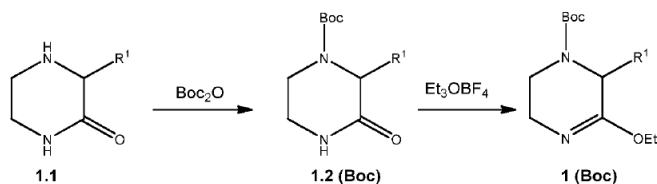
Etapa 4: El compuesto intermedio triazolopiperazina 3 obtenido se aciló por medio de la reacción con ácido clorhídrico apropiado 4.1 para obtener la estructura racémica objetivo final representada por la Fórmula general 4. Los compuestos finales quirales se obtuvieron posteriormente por purificación usando HPLC quiral preparativa.

1.2. Etapa 1: Protección y conversión en iminoéter 1

25

Método A: Protección con Boc y conversión en iminoéter 1

El método A es el procedimiento utilizado para la síntesis de los compuestos intermedios iminoéter 1 con una protección con Boc y se detalla a continuación:



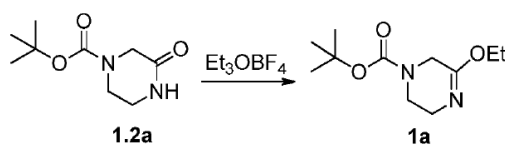
30

Esquema 2: Protección con el grupo Boc y la conversión en iminoéter 1

El Método A se ilustra mediante la síntesis de compuestos intermedios 1a y 1b en donde R1 es H y Me respectivamente.

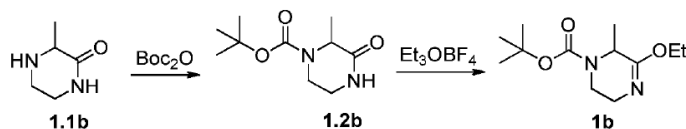
35

Síntesis 3-etoxi-5,6-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo 1a

Esquema 3: Síntesis de 3-etoxi-5,6-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo 1a

5 A una solución previamente elaborada de tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,3 g, 0,012 mol) en DCM anhidro (20 mL) se le añadió 1.2a (2 g, 0,01 mol) a 0° C. Después de que se completó la adición, se retiró el baño de hielo, y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a TA y se agitó durante una hora adicional (progreso de la reacción supervisado por LCMS). Una vez completada la reacción, se añadió lentamente una solución saturada de NaHCO₃ (500 mL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 min. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa adicionalmente con DCM (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron posteriormente con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se secó adicionalmente al vacío para obtener el compuesto intermedio 1a del título como un aceite amarillo viscoso. Rendimiento: 2,03 g (88%) RMN ¹H (CDCl₃): δ 4,1 (q, J = 7,1, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,35 (t, J = 5,1, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,3 (t, J = 7,1, 3H).

15 Síntesis de 3-etoxi-2-metil-5,6-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo 1b.

Esquema 4: Síntesis de 3-etoxi-2-metil-5,6-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo 1b

20 Etapa 1: Síntesis de 2-metil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 1.2b

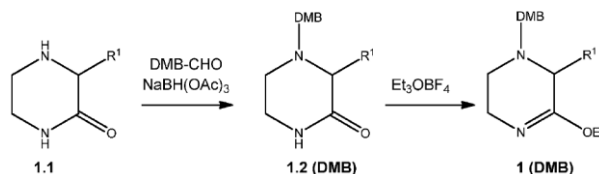
25 Se añadió NEt₃ (20 mL, 145 mmol) a una solución de 3-metil-piperazina-2-ona 1.1b (15 g, 131 mmol) en DCM anhidro (200 mL) bajo N₂ a TA. Después de 10 min de agitación, se enfrió la mezcla de reacción a 0° C y Boc₂O (33 g, 151 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h y se lavó luego con HCl 0,5 M (150 mL), salmuera (150 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta peso constante proporcionando 2.2 como un aceite amarillo (20,2 g, 72%). LCMS: P = 100%, tiempo de retención = 2,0 min, (M+H-*t*Bu)⁺: 159

30 Etapa 2: Síntesis de 3-etoxi-2-metil-5,6-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo 1b

35 A una solución de 1,2b (24 g, 87 mol) en DCM anhidro (250 mL) a 0° C en atmósfera de N₂ se le añadió una solución elaborada previamente de tetrafluoroborato de trietiloxonio (19,92 g, 105 mmol) en DCM anhidro (50 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a TA y se agitó durante 30 min, después de lo cual se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (400 mL). Después, se extrajo la capa acuosa, se lavó con DCM (200 mL) y se lavaron luego los extractos orgánicos combinados con salmuera (300 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se secó adicionalmente al vacío para obtener el compuesto intermedio del título 1b como un aceite incoloro. (20,7 g, 98). LCMS: P = 98%, tiempo de retención = 1,8 min, (M+H+H₂O)⁺: 261; RMN ¹H (CDCl₃): δ 4,30 (br, 1H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,84 (br, 1H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,90 (br, 1H), 1,32 (d, J = 6,9, 3H), 1,26 (t, J = 7,1, 3H).

40 Método B: Protección usando grupos protectores derivados de bencilo tales como DMB y la conversión en iminoéter 1

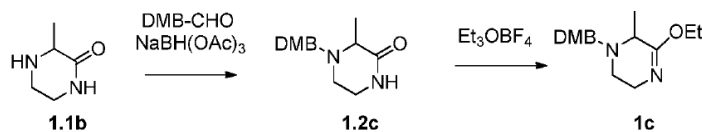
El Método B es el procedimiento utilizado para la síntesis de los compuestos intermedios iminoéter 1 con un grupo protector derivado de bencilo tales como DMB y se detalla a continuación:



Esquema 5: Protección con el grupo DMB y la conversión en iminoéter 1

50 El Método B se ilustra mediante la síntesis de los compuestos intermedios 1c y 1d en donde R1 es Me y el grupo protector es DMB y PMB respectivamente.

Síntesis de 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropirazina 1c



Esquema 6: Síntesis de 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropirazina 1c

5

Etapa 1: Síntesis de 4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-piperazin-2-ona 1.2c

10

15

En un matraz de fondo redondo, se introdujeron secuencialmente 3-metil-piperazin-2-ona (10 g, 88 mmol), 2,4-dimetoxibenzaldehído (16 g, 96 mmol), ácido acético (6,5 mL, 114 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (22,3 g, 105 mmol) en acetonitrilo anhidro comercial (750 mL), a TA, bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó a TA durante la noche. Se detuvo la mezcla de reacción cuidadosamente a 0°C con una solución saturada de NaHCO₃ (100 mL) hasta que no se observó más burbujeo. Se separaron las capas acuosa y orgánica. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 300 mL) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo. El compuesto crudo se purificó sobre gel de sílice (DCM/MeOH: 98/2 a 95/5) para proporcionar el producto deseado 1.2c como un aceite amarillo pálido (20,6 g, 78 mmol, 89%). LCMS: P = 97%, tiempo de retención = 1,6 min, (M+H)⁺: 265.

20

En el caso de la protección de PMB y TMB, se utilizó 4-metoxi-benzaldehído o 2,4,6-trimetoxibenzaldehído en lugar de 2,4-dimetoxibenzaldehído para proporcionar 4-(4-metoxibencil)-3-metil-piperazin-2-ona o 4-(2,4,6-trimetoxibencil)-3-metil-piperazin-2-ona.

Etapa 2: 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropirazina 1c

25

30

35

Se colocó carbonato de sodio secado en horno (115°C) (18,6 g, 98 mmol, 2,25 eq.) en un matraz de fondo redondo de 500 mL. Se rellenó el matraz de fondo redondo con Ar y después se tapó con un tapón de goma. Se añadió una solución de 4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-piperazin-2-ona 1.2c (20,6 g, 78 mmol, 1 eq.) en DCM anhidro (250 mL), seguido por tetrafluoroborato de trietiloxonio (18,6 g, 98 mmol, 1,25 eq.) en una porción. Después de eso, se agitó la mezcla de reacción adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h después de lo cual se diluyó la mezcla de reacción con agua (250 mL). Se extrajo la capa acuosa con DCM (3 x 150 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto crudo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el producto deseado 1c como un aceite de color naranja. Rendimiento: 13,2 g, 58%. LCMS: P = 93%, tiempo de retención = 1,8 min, (M+H+ H₂O)⁺: 311; RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (d, J_{AB} = 14,0 Hz, 1H), 3,46 (d, J_{AB} = 14,0 Hz, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

Partiendo de la etapa 2 a partir de 4-(4-metoxibencil)-3-metil-piperazin-2-ona se permitió aislar 1-(4-metoxibencil)-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropirazina 1d. LCMS: P = 95%, tiempo de retención = 1,8 min, (M+H+ H₂O)⁺: 281.

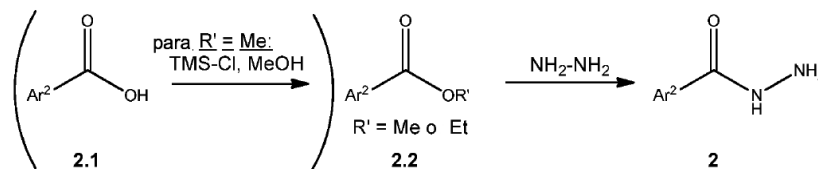
40

1.3. Etapa 2: Formación de acil hidrazida 2

Método C: acil hidrazida 2

El Método C es el procedimiento utilizado para la síntesis de acil hidrazidas 2 detallado a continuación:

45

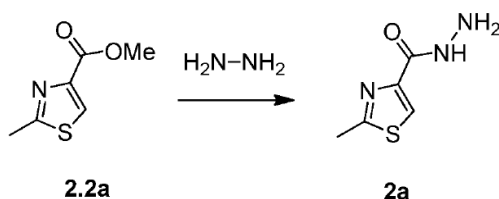


Esquema 7: Formación de acilhidrazida 2

50

El Método C es ilustrado por la síntesis de los compuestos intermediarios 2a, 2k, y 2r.

Síntesis de 2-metiliazol-4-carbohidrazida 2a



Esquema 8: Síntesis de 2-metiltiazol-4-carbohidrazida 2a

5 En un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un condensador, se disolvió 2-metiltiazol-4-carboxilato de etilo 2.2a (10 g, 58,4 mmol, 1 eq) en EtOH anhidro (25 mL) y se lo trató a TA con monohidrato de hidracina (17,0 mL, 354,4 mmol, 6 eq.). La solución amarilla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 14 h. Después de dejar que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, se concentró la solución a presión reducida para proporcionar 13,4 g de un aceite marrón. Se realizaron evaporaciones conjuntas utilizando 3 x 200 mL de una mezcla de DCM anhidro comercial: MeOH (1:1) para eliminar el agua residual. Después, se recristalizó el residuo a partir de EtOH caliente (60 mL). Se filtraron y lavaron los cristales obtenidos con EtOH enfriado (0°C) (2 x 30 mL). Se secó el sólido naranja al vacío durante 1 h para proporcionar 2a. Rendimiento: 5,85 g, 64%. LCMS: P = 100%, tiempo de retención = 0,5 min, (M+H)⁺: 158; RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,32 (br, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,07 (br, 2H), 2,70 (s, 3H).

15 En una realización se utilizó 1,2 a 20 equivalentes de hidrato de hidracina para llevar a cabo esta reacción utilizando un intervalo de temperatura de TA hasta reflujo.

En una realización, se recristalizó y/o precipitó hidrazida 2.

20 Los siguientes compuestos intermedios también se prepararon a partir de los ácidos carboxílicos para esto, ésteres de metilo o etilo utilizando el Método General C:

25 compuesto intermedio 2b: se sintetizó previamente el precursor metil éster de 2-trifluorometiltiazol-4-carbohidrazida, utilizando el método de esterificación convencional (tal como TMS-C1 en metanol) a partir de ácido disponible en el mercado; compuesto intermedio 2c: 2-etiltiazol-4-carbohidrazida;

compuesto intermedio 2d: 2-viniltiazol-4-carbohidrazida, se utilizó 2-(4-(hidracincarbonil)thiazol-2-il)carbamato de terc-butilo como precursor de la fracción de vinilo, se protegió previamente con Boc el dicloruro de 2-(2-aminoetil)thiazol-4-carboxilato de etilo comercialmente disponible y luego esterificó usando métodos convencionales;

30 compuesto intermedio 2e: 2-metiloxazol-4-carbohidrazida;

compuesto intermedio 2f: 2-isopropiloxazol-4-carbohidrazida, se sintetizó previamente el precursor de éster de etilo a partir de la condensación de isobutilamida y 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo de acuerdo con WO2009/70485 A1;

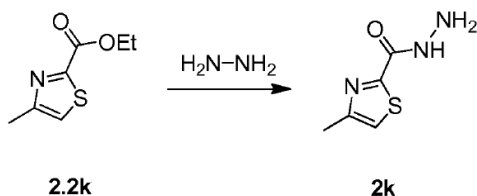
compuesto intermedio 2g: 2-ciclopropiloxazol-4-carbohidrazida, se elaboró éster etílico como se describió anteriormente;

35 compuesto intermedio 2h: 2,5-dimetiltiazol-4-carbohidrazida, se sintetizó previamente el precursor del éster de metilo utilizando un método de esterificación convencional (tal como TMS-C1 en metanol) a partir de ácido disponible en el mercado;

compuesto intermedio 2i: se protegió previamente (4-(hidracincarbonil)thiazol-2-il)carbamato de terc-butilo, se protegió previamente con Boc el precursor de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)thiazol-4-carboxilato de etilo utilizando el método convencional.

40 compuesto intermedio 2j: 2-isopropiltiazol-4-carbohidrazida.

Síntesis de 4-metiltiazol-2-carbohidrazida 2k



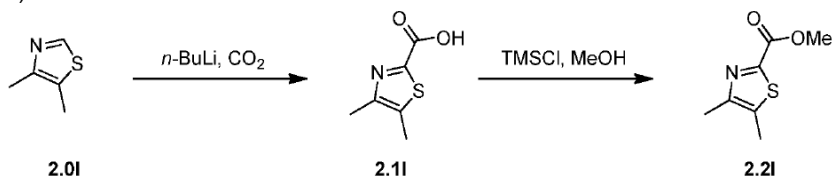
Esquema 9: Síntesis de 4-metiltiazol-2-carbohidrazida 2k

45 En un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un condensador, se disolvió 4-metiltiazol-2-carboxilato de 2,2 k (500 mg, 2,92 mmol, 1 eq.) en EtOH anhidro (5 mL) y se lo trató a TA con monohidrato de hidracina (216 μL, 4,46 mmol, 1,5 eq.). Se calentó la solución resultante a temperatura de reflujo durante 18 horas. Después de dejar que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, se concentró la solución a presión reducida y se purificó el producto crudo obtenido sobre una almohadilla de sílice (eluyente: DCM/MeOH: 100/0 a 97/3) para producir 266 mg de 2k como un sólido de color blanco (266 mg, 1,69 mmol, 57%). LCMS: P = 90%, tiempo de retención = 0,7 min, (M+H)⁺:

158.

Los siguientes compuestos intermedios también se prepararon a partir de los metil o etil éteres de ácidos carboxílicos para esto utilizando el Método General C:

Compuesto intermedio 2l: 4,5-dimetiltiazol-2-carbohidrazida, preparada a partir del éster 5,3. Este último se preparó en dos etapas a partir de tiazol comercial 5,1 (procedimiento adaptado de Castells, J. y colaboradores, Tetrahedron Lett., 1985, 26, 5457 – 5458).



Esquema 10: Síntesis de 4,5-dimetiltiazol-2-carboxilato de metilo 2,2l

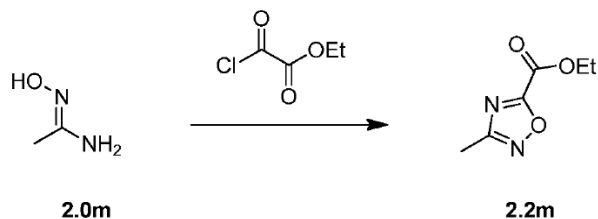
Etapa 1. Síntesis del ácido 4,5-dimetiltiazol-2-carboxílico 2,1l.

Se desgasificó una solución de 2,0l (3,0 g, 25,7 mmol, 1 eq.) en THF seco (50 mL) utilizando bomba de vacío y se llenó con N₂ (repetido tres veces). Se enfrió luego la solución a -78°C y se añadió *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 11,3 mL, 28,3 mmol, 1,1 eq.). Se agitó la solución durante 30 min a -78°C y después se colocó la solución bajo atmósfera de CO₂ (burbujeando directamente en la solución). Después de 1 hora de agitación a -78°C, se dejó calentar la solución a temperatura ambiente. Se añadieron HCl 1 N (25 mL) y EtOAc (200 mL). Después de la separación de las dos fases, se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 100 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido 2,1l (3,0 g, 6,30 mmol) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Síntesis de 4,5-dimetiltiazol-2-carboxilato de metilo 2,2l

A una solución de ácido 2,1l (3,0 g, 6,30 mmol, 1 eq.) en MeOH comercial seco (12 mL) se añadió a TA clorotrimetilsilano (4,0 mL, 31,5 mmol, 5 eq.) gota a gota. La solución resultante se agitó a 60°C durante 14 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a TA, se diluyó con DCM (100 mL) y se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ (50 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 50 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente éter de petróleo/EtOAc: 100/0 a 80/20) para proporcionar 2,2l (1,32 g, 7,7 mmol, 55%). LCMS: P = 33%, tiempo de retención = 2,1 min, (M+H)⁺: 172.

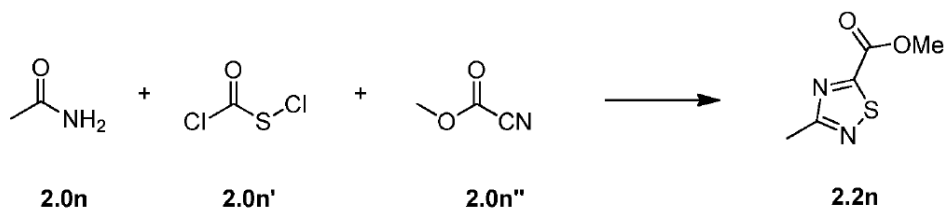
Compuesto intermedio 2m: 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carbohidrazida, preparado a partir del éster 2,2m usando el Método General C. Este último se preparó en una etapa a partir de acetimidamida 2,0m (adaptado de Street Leslie J. y colaboradores, J. Med. Chem., 2004, 47 (14), 3642 – 3657).



Esquema 11: Síntesis de 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo 2,2m

A una solución de (E)-N'-hidroxi-acetimidamida 2,0m (1,0 g, 13,50 mmol, 1 eq.) y piridina (4,35 mL, 54,0 mmol, 4 eq.) en DCM seco (40 mL) se le añadió a TA cloruro de etiloxalilo (2,4 g, 18,0 mmol, 1,3 eq.). Se agitó la solución a reflujo durante 14 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a TA y se inactivó con NH₄Cl sat. (30 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 50 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con NaHCO₃ sat. (50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 2,2m como un aceite amarillo (1,32 g, 8,45 mmol, 63%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: P = 92%, tiempo de retención = 2,0 min, (M+H)⁺: 157.

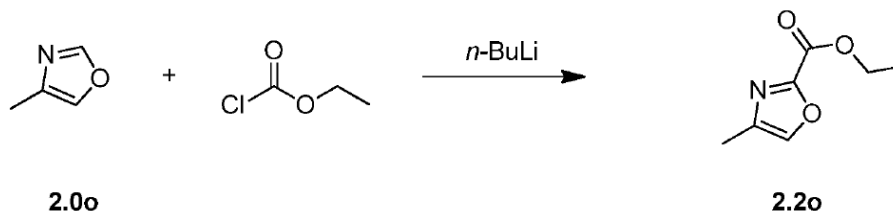
Compuesto intermedio 2n: 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-carbohidrazida, preparado a partir del éster 2,2m usando el Método General C. Este último se preparó en una etapa a partir de acetamida 2,0n, los reactivos 2,0n' y 2,0n'' (adaptado de la patente de los Estados Unidos No. 5583092A1).



Esquema 12: Síntesis de 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-carboxilato de metilo 2.2n

5 Una solución de 2.0n (500 mg, 8,46 mmol, 1 eq.), y 2.0n' (820 μ L, 9,31 mmol, 1,2 eq.) en tolueno seco (23 mL) se agitó a reflujo durante 2 horas. Luego se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo de nuevo en tolueno (11,3 mL). Se añadió 2.0n'' (2,0 mL, 25,4 mmol, 3 eq.) a la solución y se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 4 horas. Se evaporó el disolvente y el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: DCM 100%) para obtener el éster deseado 2.2n (150 mg, 0,95 mmol, 11%) como un aceite de color marrón. LCMS: P = 97%, tiempo de retención = 1,8 min, (M+H)⁺: 159.

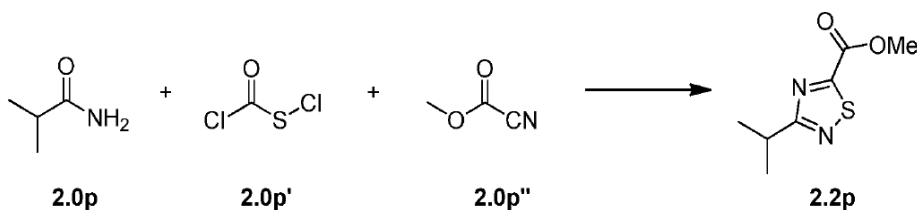
Compuesto intermedio 2o: 4-metiloxazol-2-carbohidrazida. Preparado a partir del éster 2.2o usando el Método General C. Este último se preparó en una etapa a partir de 4-metiloxazol 2.0o.



15 Esquema 13: Síntesis de 4-metiloxazol-2-carboxilato de metilo 2.2o

20 A una solución de 2.0o (1,0 g, 12,0 mmol, 1 eq.) en THF comercialmente seco (50 mL) se le añadió a -78°C en atmósfera de Ar n-BuLi (2,5 M en hexanos, 5,30 mL, 13,24 mmol, 1,1 eq.). Después de 30 minutos de agitación a -78°C, se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (1,16 mL, 12,13 mmol, 1,0 eq.). Después de 30 minutos de agitación, se retiró el baño de hielo seco y se dejó que la solución resultante se calentara a TA y se agitó durante 14 horas. Se añadieron HCl 1 N (15 mL) y EtOAc (30 mL). Después de la separación de las dos fases, se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el crudo obtenido por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH: 100/0 a 99,5/0,5) para producir el éster 2.2o (240 mg, 1,55 mmol, 13%) como un aceite incoloro. LCMS: P = 96%, tiempo de retención = 2,0 min, (M+H)⁺: 156.

30 Compuesto intermedio 2p: 3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-carbohidrazida, preparado a partir del éster 2.2p usando el Método General C. Este último se preparó en una etapa a partir de isobutilamida 2.0p, reactivos 2.0p' y 2.0p'' como se representa a continuación.

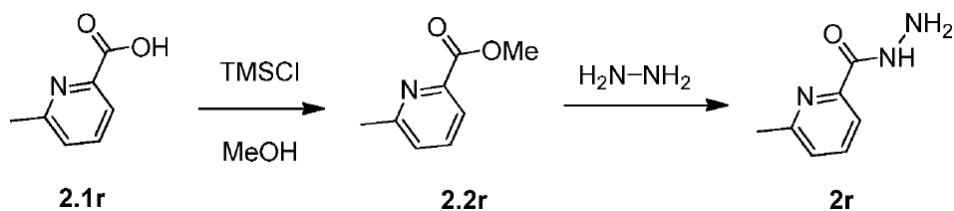


35 Esquema 14: Síntesis de 3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-carboxilato de metilo 2.2p

40 Una solución de 2.0p (500 mg, 5,74 mmol, 1 eq.), y 2.0p' (555 μ L, 6,31 mmol, 1,2 eq.) en tolueno seco (15 mL) se agitó a reflujo durante 2 horas. Luego se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo de nuevo en tolueno (7,6 mL). Se añadió 2.0p'' (900 μ L, 11,34 mmol, 2 eq.) a la solución y se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 4 horas. Se evaporó el disolvente y se usó el crudo obtenido 2.2p (587 mg, 3,15 mmol, 55%) en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: P = 45%, tiempo de retención = 2,3 min, (M+H)⁺: 187.

Compuesto intermedio 2q: se preparó 1,3-dimetil-1-H-pirazol-5-carbohidrazida a partir de éster etílico comercial usando el Método General C.

Síntesis de 6-metilpicolinhidrazida 2r.



Esquema 15: Síntesis de 6-metilpicolinhidrazida 2r.

5

Etapa 1: Síntesis de 6-metilpicolinato de metilo 2.2r

10

A una solución de ácido 6-metilpicolínico 2.1r (3 g, 21,88 mmol) en MeOH anhidro (70 mL) a TA bajo una atmósfera de N₂ se le añadió TMS-Cl (13,88 mL, 109 mmol). Se dejó agitando la mezcla de reacción a 60°C durante la noche después de lo cual se concentró la mezcla a presión reducida para proporcionar 5,51 g de aceite amarillo que se usa sin más purificación en la siguiente etapa. LCMS: P = 95%, tiempo de retención = 1,02 min, (M+H)⁺: 152.

15

Etapa 2: Síntesis de 6-metilpicolinhidrazida 2r

A una solución de 6-metilpicolinato de metilo 2.2r crudo (5,51 g, 21,88 mmol) en EtOH (22 mL) a TA se le añadió monohidrato de hidracina (10,61 mL, 219 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 90 min. Después de dejar que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, se concentró la solución a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH: 100/0 a 96/4) para proporcionar el producto deseado 2r como un sólido blanco (2,34 g, 15,48 mmol, 71%). LCMS: P = 100%, tiempo de retención = 0,54 min, (M+H)⁺: 152.

20

En una realización se utilizaron 2,5 a 20 equivalentes de hidrato de hidracina para llevar a cabo esta reacción utilizando un intervalo de temperatura de TA hasta reflujo.

25

En una realización, se recristalizó y/o precipitó la hidrazida 2. Los siguientes compuestos intermedios también se prepararon a partir ácidos carboxílicos para esto o éster etílico del ácido carboxílico usando el Método General C:

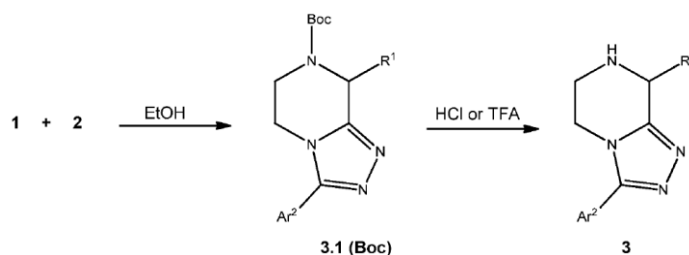
compuesto intermedio 2s: 6-hidroxicolinohidrazida,
compuesto intermedio 2t: 6-bromopicolinohidrazida.

30

I.4. Etapa 3: Ciclodeshidratación que conduce a triazolpiperazina 3

Método D: Ciclodeshidratación y protección con Boc de la acidólisis

El Método D es el procedimiento utilizado para la síntesis de la triazolpiperazina 3 y se detalla a continuación:



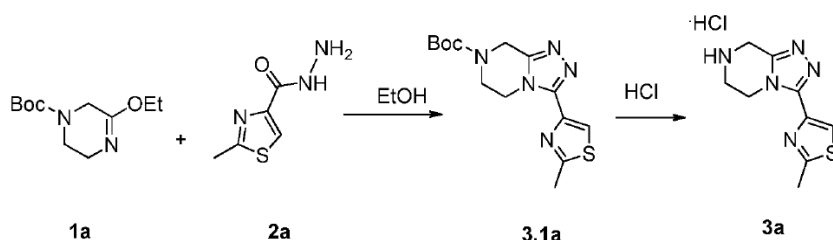
35

Esquema 16: Ciclodeshidratación que conduce a triazolpiperazina 3

40

El Método D se ilustra mediante la síntesis de compuestos intermedios 3a, 3f y 3g en donde el grupo protector es Boc.

Síntesis de clorhidrato de 2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol 3a.



Esquema 17: Síntesis de clorhidrato de 2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol 3a

Etapa 1: Síntesis de 8-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo 3.1a

En un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un condensador, se disolvió imino-éter 1b (1,089 g, 4,77 mmol, 1 eq.) en EtOH comercial anhidro (20 mL), al que se le añadió 2-metiltiazol-4-carbohidrazida 2a (750 mg, 4,77 mmol, 1 eq.) en una porción. La solución resultante se agitó a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a TA y se removió el disolvente a presión reducida. El compuesto crudo se purificó sobre gel de sílice (DCM/MeOH: 99/1 a 98/2) para proporcionar el producto deseado 3.1a como un sólido blanco (1,07 g, 3,33 mmol, 70%). LCMS: P = 100%, tiempo de retención = 2,1 min, (M+H)⁺: 321.

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol 3a

Se añadió solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (8,32 mL, 33,3 mmol) en una porción a una solución de 3.1a (1,07 g, 3,33 mmol) en isopropanol comercial (20 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C. Después de 1,5 h (conversión completa por LC-MS), se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se enfrió adicionalmente hasta 0°C con un baño de hielo. Acto seguido, se añadieron 10 mL de ET₂O. Después de 15 min de agitación, se filtró el precipitado y se secó al vacío para proporcionar 3a como un sólido blanco. Rendimiento: 736 mg (86%). LCMS: P = 97%, tiempo de retención = 0,5 min, (M+H)⁺: 222.

También se prepararon los siguientes compuestos intermedios a partir de los reactivos y compuestos intermedios para esto utilizando el Método General D:

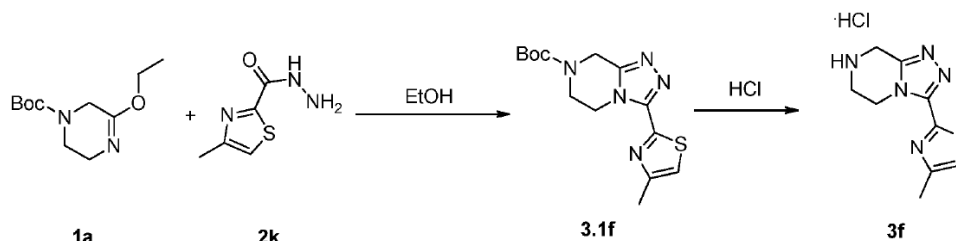
compuesto intermedio 3b: clorhidrato de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-(trifluorometil)tiazol, a partir de los compuestos intermedios 1a y 2b;

compuesto intermedio 3c: 4-(5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-viniltiazol, a partir de los compuestos intermedios 1a y 2d, luego el derivado aminoetilo de Boc obtenido 3.1c fue desprotegido en condiciones ácidas (como la etapa 2 anterior usando sólo 2 eq. de HCl en dioxano) seguido por la eliminación de dimetilamina (usando 10 equivalentes de NaH y MeI a TA), a continuación, se sometió el derivado de vinilo 3.1c obtenido a la etapa 2 anterior para proporcionar 3c;

compuesto intermedio 3d: clorhidrato de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-isopropiloxazol, a partir de los compuestos intermedios 1a y 2f;

compuesto intermedio 3e: clorhidrato de 2-isopropil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol, a partir de los compuestos intermedios 1a y 2j.

Síntesis de 4-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol 3f



Esquema 18: Síntesis de 4-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidro-[2,4] triazolo[4,3-a] pirazin-3-il)tiazol 3f

Etapa 1: Síntesis de 3-(4-metiltiazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo 3.1f

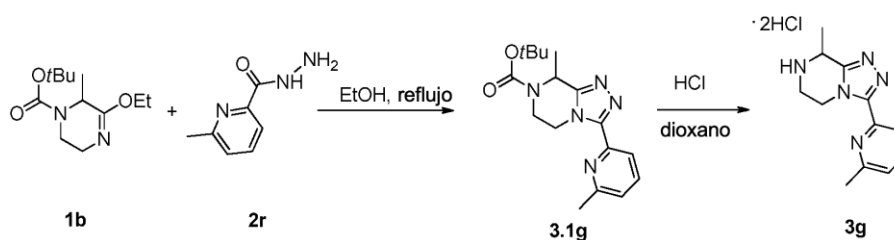
Se disolvió imino-éter 1a (148 mg, 0,649 mmol, 1 eq.) en EtOH anhidro (3 mL) a TA, al cual se le añadió 2-metiltiazol-4-carbohidrazida 2k (102 mg, 0,649 mmol, 1 eq.). La solución resultante se agitó a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a TA y se removió el disolvente a presión reducida. El compuesto crudo se purificó sobre gel de sílice (DCM/MeOH: 99/1 a 98/2) para proporcionar el producto deseado 3.1f como un sólido amarillo (174 mg, 83%). LCMS: P = 93%, tiempo de retención = 2,2 min, (M+H)⁺: 322.

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol 3f

Se añadió HCl 4 M en dioxano (2,71 mL, 10,83 mmol) a una solución de Boc-triazolopiperazina 3.1f (1,07 g, 3,33 mmol) en isopropanol (3 mL) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C. Después de 1,5 h (conversión completa por LC-MS), se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se enfrió adicionalmente hasta 0°C con un baño de hielo. Acto seguido, se añadieron 5 mL de ET₂O. Después de 30 min de agitación, se separó el precipitado por filtración y se secó al vacío para proporcionar 3f como un sólido blanco (132 mg, 95%). LCMS: P = 97%, tiempo de

retención = 0,9 min, (M+H)⁺: 222.

Síntesis de 8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazina 3g.



Esquema 19: Síntesis de 8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina 3g

Etapa 1: Síntesis de 8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo 3.1g

Se disolvió iminoéter 1b (468 mg, 1,93 mmol, 1 eq.) en EtOH anhidro (2 mL), al que se añadió carbohidrazida 2r (270 mg, 1,79 mmol, 1 eq.). Se agitó la mezcla resultante a 135°C en baño de aceite durante 63 h. Se permitió que la mezcla de reacción llegara a TA después de lo cual se removieron los volátiles a presión reducida. El compuesto crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH: 99/1 a 98/2) para proporcionar el producto deseado 3,1 g como un aceite amarillo (380 mg, 1,15 mmol, 65%). LCMS: P = 95%, tiempo de retención = 2,2 min, (M+H)⁺: 330.

Etapa 2: Síntesis de la sal diclorhidrato de 8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazina 3g

Se añadió HCl 4 M en dioxano (5,77 mL, 23,07mmol) a una solución de 3,1g (380 mg, 1,15 mmol) en isopropanol (10 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 1 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la TA y luego se enfrió más a 0°C. El precipitado finalmente obtenido se filtró y se secó al vacío para proporcionar 3g como un sólido amarillo. (367 mg, cuantitativo). LCMS: P = 92%, tiempo de retención = 0,2 min, (M+H)⁺: 230.

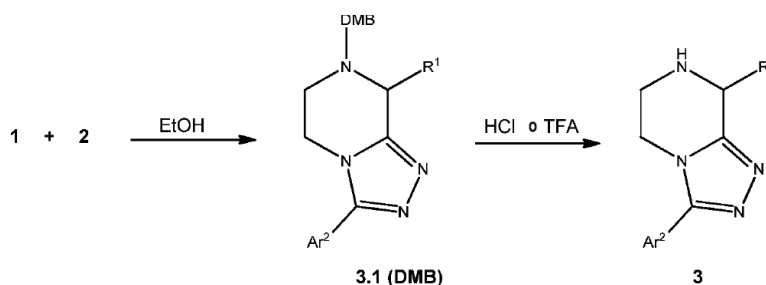
También se prepararon los siguientes compuestos intermedios a partir de los reactivos y productos intermedios para esto utilizando el Método General D:

compuesto intermedio 3h: sal clorhidrato de 6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)piridin-2-ol, a partir de los compuestos intermedios 1c y 2s;

compuesto intermedio 3i: sal diclorhidrato de 3-(6-bromopiridin-2-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, a partir de los compuestos intermedios 1b y 2t.

Método E: Ciclodeshidratación y acidólisis – protección con DMB

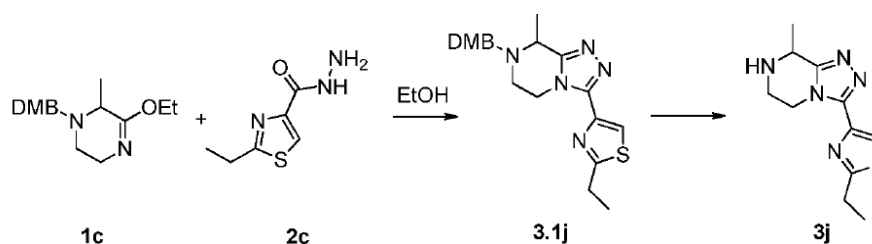
El Método E es el procedimiento utilizado para la síntesis de la triazolpiperazina 3 y se detalla a continuación:



Esquema 20: Ciclodeshidratación que conduce a triazolpiperazina 3

El Método E se ilustra mediante la síntesis de los compuestos intermedios 3j y 3q en donde el grupo protector es DMB.

Síntesis de 2-etil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol 3j.



Esquema 21: Síntesis de 2-etil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol 3j

5 Etapa 1: Síntesis de 4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-etil-tiazol 3.1j

10 En un matraz de fondo redondo de 10 mL equipado con un condensador, se disolvió imino-éter 1c (790 mg, 2,70 mmol, 1 eq.) en EtOH anhidro (2,5 mL), al que se añadió 2-metiltiazol-4-carbohidrazida 2c (462 mg, 2,70 mmol, 1 eq.) en una porción. La solución resultante se agitó a 135°C durante la noche. Después, se llevó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se removieron los volátiles a presión reducida. El compuesto crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH: 99/1 a 98/2) para proporcionar el producto deseado 3.1j como un sólido amarillo (837 mg, 2,10 mmol, 78%). LCMS: P = 97%, tiempo de retención = 1,9 min, (M+H)⁺: 400.

15 Etapa 2: Síntesis de 2-etil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol 3j

20 En un matraz de fondo redondo que contiene 10 mL de DCM se le añadió 4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-etiltiazol 3.1j (0,837 g, 2,10 mmol). Luego, se añadió TFA (10,48 mL, 141 mmol), a la mezcla de reacción a TA. Después de 30 min de agitación, se concentró la mezcla. Luego se añadieron aproximadamente 25 mL de DCM al residuo obtenido de este modo, y se lavó con NaHCO₃ saturado (15 mL). Se extrajo la capa acuosa dos veces con 25 mL de DCM, se lavaron las capas orgánicas con 25 mL de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 3e crudo como un aceite de color rosa (500 mg, 96%). El compuesto 3j crudo fue utilizado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 En una realización, la elaboración alternativa utiliza igualmente el tratamiento implicado del residuo seco obtenido anteriormente con HCl 4 M/dioxano (20 eq.) a temperatura ambiente bajo agitación. Después de 5 min, se añadió ET₂O para ayudar a la precipitación. Este precipitado se separó por filtración al vacío, se lavó con ET₂O y se secó a alto vacío para proporcionar 3j.

30 También se prepararon los siguientes compuestos intermedios a partir de los reactivos y productos intermedios usando el Método General E:

35 compuesto intermedio 3k: 4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-viniltiazol a partir de los compuestos intermedios 1c y 2d; el derivado de Boc aminoetilo 3.1k aislado después de la condensación fue primero desprotegido de Boc (8 eq de HCl/ dioxano). Después de la eliminación de la dimetilamina (utilizando 10 equivalentes de NaH y MeI a TA), la fracción de vinilo obtenida fue entonces desprotegida de DMB como en la etapa 2 anterior para proporcionar 3k;

40 compuesto intermedio 3l: 2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol, a partir de los compuestos intermedios 1c y 2e;

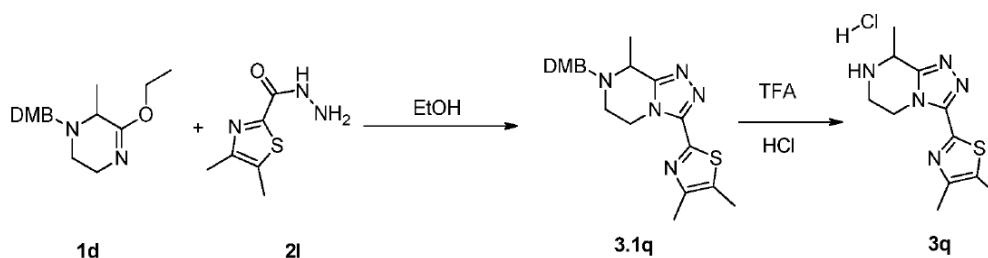
40 compuesto intermedio 3m: 2-isopropil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol, a partir de los compuestos intermedios 1c y 2f;

40 compuesto intermedio 3n: 2-ciclopropil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol, a partir de los compuestos intermedios 1c y 2g;

45 compuesto intermedio 3o: 2,5-dimetil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol, a partir de los compuestos intermedios 1c y 2h;

45 compuesto intermedio 3p: 4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-amina, a partir de los compuestos intermedios 1c y 2g.

50 Síntesis de clorhidrato de 4,5-dimetil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol 3q.



Esquema 22: Síntesis de clorhidrato de 4,5-dimetil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol 3q

5

Etapa 1: Síntesis de 2-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)-4,5-dimetiltiazol 3.1q.

10

Se disolvió iminoéster 1d (768 mg, 2,63 mmol, 1 eq.) en EtOH anhidro (5 mL), al que se le añadió 4,5-dimetiltiazol-2-carbohidrazida 2l (450 mg, 2,63 mmol, 1 eq.) y se sometió a reflujo la mezcla de reacción resultante durante 48 horas. Después, se llevó a temperatura ambiente la mezcla de reacción y se removieron los volátiles a presión reducida, después de lo cual el producto crudo aislado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH: 100/0 a 98/2) para proporcionar el producto deseado 3.1q (786 mg , 1,93 mmol, 74%). LCMS: P = 65%, tiempo de retención = 1,9 min, (M+H)⁺: 400.

15

Etapa 2: Síntesis de 4,5-dimetil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol 3c.

20

A 3.1q (0,786 g, 1,97 mmol) en DCM anhidro (6,6 mL) a TA se le añadió TFA (9,1 mL, 148 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 30 min después de lo cual se removieron los volátiles al vacío. Se añadió HCl 4 M en dioxano (5 mL, 20 mmol) gota a gota a TA con agitación. Después de 5 min, se añadió ET₂O para ayudar a la precipitación del producto, después de lo cual se filtró, se lavó con ET₂O y se secó al vacío para proporcionar 3q (729 mg, 100%). LCMS: P = 100%, tiempo de retención = 1,6 min, (M+H)⁺: 250.

25

En una forma de realización se usaron 20 eq. de TFA a temperatura ambiente en DCM (mezcla 1:1 de DCM/TFA v/v) para llevar a cabo esta reacción.

También se prepararon los siguientes compuestos intermedios a partir de los reactivos y productos intermedios usando el Método General E:

30

compuesto intermedio 3r: clorhidrato de 3-metil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-oxadiazol, a partir de los compuestos intermedios 1c y 2m;

compuesto intermedios 3s: clorhidrato de 3-metil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazol, a partir de los compuestos intermedios 1c y 2n;

compuesto intermedio 3t: 4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol, a partir de los compuestos intermedios 1c y 2o;

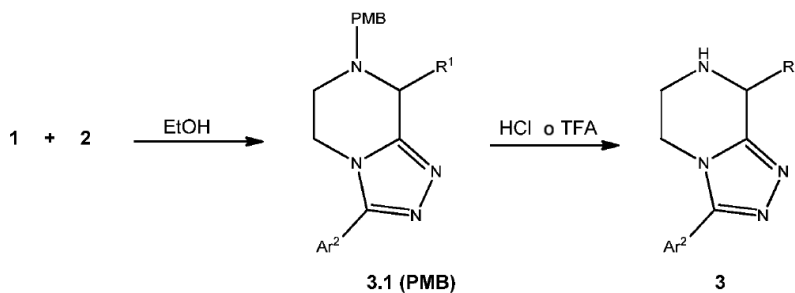
35

compuesto intermedio 3u: clorhidrato de 3-isopropil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazol, a partir de los compuestos intermedios 1c y 2p.

Método F: Ciclodeshidratación y acidólisis – protección con PMB

40

El Método F es el procedimiento utilizado para la síntesis de la triazolpiperazina 3 y se detalla a continuación:

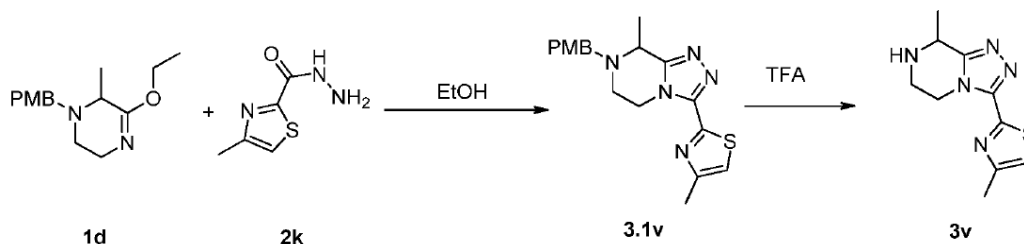


Esquema 23: Ciclodeshidratación que conduce a triazolpiperazina 3

45

El Método F se ilustra mediante la síntesis del compuesto intermedio 3v en donde el grupo protector es PMB.

Síntesis de 4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol 3v



Esquema 24: Síntesis de 4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol 3v

Etapa 1: Síntesis de 2-(7-(4-metoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin-3-il)-4-metil-tiazol 3.1v.

Se disolvió imino-éter 1d (444 mg, 1,69 mmol, 1 eq.) en EtOH anhidro (5 mL), al que se le añadió 2-metiltiazol-4-carbohidrazida 2k (266 mg, 1,69 mmol, 1 eq.) y se calentó la solución resultante a reflujo durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción a TA y se removió el disolvente a presión reducida. El compuesto crudo se purificó sobre gel de sílice (DCM/MeOH: 99/1 a 98/2) para proporcionar el producto deseado 3.1v como un sólido amarillo pálido (383 mg, 1,07 mmol, 64%). LCMS: P = 75%, tiempo de retención = 1,9 min, (M+H)⁺: 356.

Etapa 2: Síntesis de 4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol 3v.

Se añadió DCM anhidro (2,5 mL) a TA a 2-(7-(4-metoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin-3-il)-4-metiltiazol 3.1v (443 mg, 1,246 mmol, 1 eq.). A continuación se añadió TFA (2,5 mL, 33,5 mmol, 27 eq.) y se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 15 h. La reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó a pH~14 con una solución de NaOH 1 M y se extrajo con DCM (3 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~70 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3v después del vacío durante de 3 h sin variación de masa. (342 mg, 100%). LCMS: P = 100%, tiempo de retención = 1,2 min, (M+H)⁺: 236.

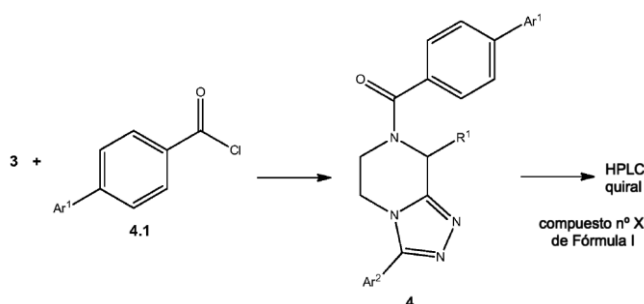
También se preparó el siguiente compuesto intermedio a partir de los reactivos y productos intermedios para esto usando el Método General F:

compuesto intermedio 3w: 3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, a partir de los compuestos intermedios 1d y 2q.

1.5. Etapa 4: Acilación que conduce a los productos finales

Método G: Acilación y la purificación por HPLC quiral

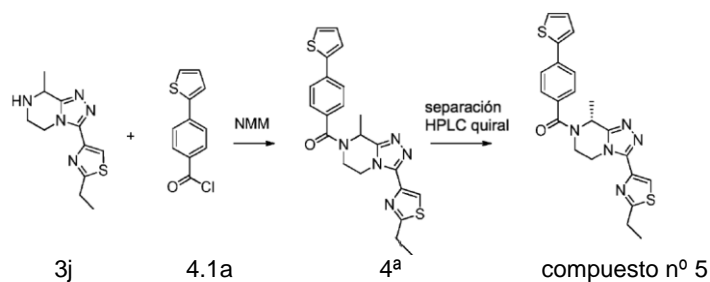
El Método G es el procedimiento utilizado para la síntesis del producto racémico 4 y su purificación para obtener los compuestos finales n°X de la Fórmula general I. El Método G se detalla a continuación:



Esquema 25: Acilación y purificación por HPLC quiral

El Método G se ilustra mediante la síntesis de los compuestos n° 5, 19, 29 y 33 de Fórmula general I.

Síntesis del compuesto n° 5 (3-(2-etiltiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil) metanona 4a y (R)-(3-(2-etiltiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona compuesto.



Esquema 26: Síntesis de los compuestos 4a y n°5

5

10

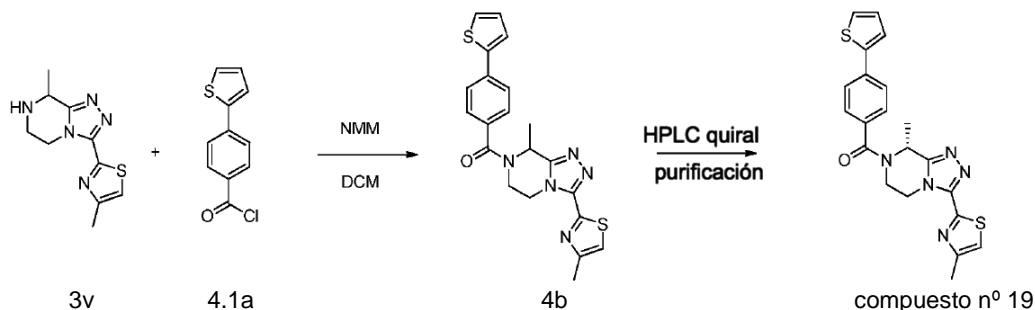
A una solución de 3j crudo (250 mg, 1,003 mmol, 1 eq) en DCM anhidro (10 mL), se le añadieron a temperatura ambiente, cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo 4.1a (290 mg, 1,303 mmol, 1,3 eq.), seguido por N-metilmorfolina (0,359 mL, 3,51 mmol, 3,5 eq.) gota a gota durante 15 s. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 10 minutos y se vertió la suspensión lechosa en 10 mL de solución HCl 1 M. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 10 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con NaOH 1 M (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. Se solubilizó el residuo en DCM (4 mL) y se añadió lentamente ET₂O (5 mL) para inducir la precipitación. Se separó el sólido por filtración, se lavó con 2 mL de ET₂O y se secó al vacío para producir 4a como un polvo amarillo (234 mg, 0,537 mmol, 54%). LCMS: P = 97%, tiempo de retención = 2,4 min, (M+H)⁺: 436.

15

Se purificó 4a por HPLC preparativa quiral de acuerdo con el método antes mencionado para producir el compuesto del título n° 5 como un polvo blanco. LCMS: P = 100%, tiempo de retención = 4,3 min, (M+H)⁺: 436; HPLC quiral, tiempo de retención: 14,0 min; ee > 99; RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,02 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,2, 2H), 7,47 (d, J = 8,2, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 5,77 (br, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,63 (br, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,07 (d, J = 7,5, 2H), 1,74 (d, J = 6,9, 3H), 1,43 (t, J = 7,5, 3H).

20

Síntesis de (8-metil-3-(4-metiltiazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona 4b y del compuesto n° 19 (R)-(H-metil-3-(4-metiltiazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)fenil)metanona.



25

Esquema 27: Síntesis de compuestos 4b y n° 19

30

A una solución de 3v (342 mg, 1,25 mmol, 1 eq.) en DCM anhidro comercial (12 mL) a TA se le añadieron 4-(tiofen-2-il)benzoilo 4.1a (326 mg, 1,464 mmol, 1,17 eq.), seguido por N-metilmorfolina (0,128 mL, 1,25 mmol, 1,0 eq.) gota a gota durante 15 s. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 minutos y después se diluyó con DCM (60 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (40 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (DCM/MeOH: 98/2) para producir 4b como un aceite amarillo con 88% de pureza por LCMS. Se añadió éter dietílico (10 mL) en el aceite obtenido y se sonicó la mezcla. Precipitó un sólido blanco y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se añadió éter dietílico (5 mL) en el residuo. Después de la sonicación, se filtró un segundo precipitado de color blanco. Ambos precipitados se fusionaron para producir 4b como un sólido blanco (189 mg, 36%). LCMS: P = 99%, tiempo de retención = 4,4 min, (M+H)⁺: 422.

35

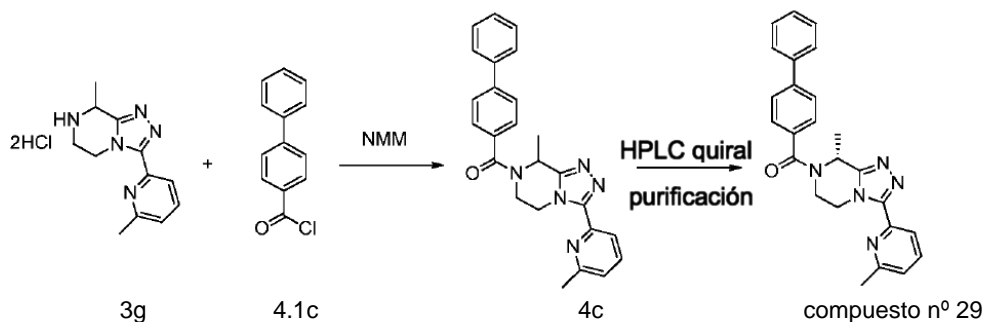
40

Se purificó 4b por HPLC preparativa quiral de acuerdo con el método antes mencionado para producir el compuesto del título n°19 como un polvo blanco. LCMS: P = 100%, tiempo de retención = 4,3 min, (M+H)⁺: 422; tiempo de retención por HPLC quiral: 6,6 min, ee = 94; RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,70 (d, J = 8,2, 2H), 7,48 (d, J = 8,2, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 07.13 a 07.11 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,81 (br, 1H), 4,95 (dd, J = 3.3, J2 = 14.0, 1H), 4,60 (br, 1H), 4,27 (td, J = 3.9, J2 = 12.7, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,75 (d, J = 6,9, 3H).

45

Cuando se utilizó sal clorhidrato de 3, se añadieron 2.2 eq. de N-metilmorfolina.

Síntesis del compuesto n°29: (R)-[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona.



Esquema 28: Síntesis de los compuestos 4c y n° 29

5

10

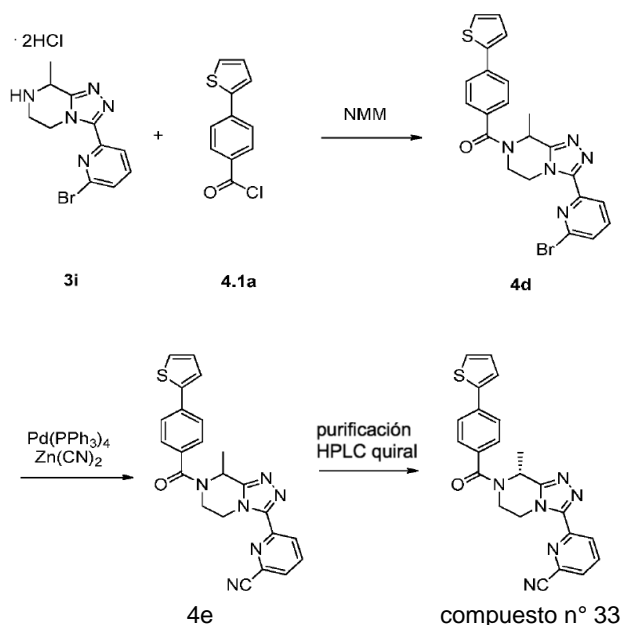
A una solución de 3g (500 mg, 1,65 mmol, 1 eq.) en DCM anhidro (10 mL) se le añadieron a TA cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo 4.1c (430 mg, 1,98 mmol, 1,2 eq.), seguido por N-metilmorfolina (507 μL , 4,96 mmol, 3,00 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min después de lo cual se añadieron una solución saturada de NaHCO_3 (10 mL) y DCM (5 mL) a la mezcla de reacción. Se extrajo la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH: 98: 2) para producir 268 mg de 4c. LCMS: P = 98%, tiempo de retención = 4,2 min, $(\text{M}+\text{H})^+$: 410.

15

Se purificó 4c por HPLC preparativa quiral de acuerdo con el método antes mencionado para producir el compuesto del título n° 29 como un polvo blanco. LCMS: P = 100%, tiempo de retención = 4,2 min, $(\text{M}+\text{H})^+$: 410; tiempo de retención por HPLC quiral: 4,7 min; ee > 99%. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,11 (d, J = 7,7, 1H), 7,67–7,40 (m, 10H), 7,20 (d, J = 6,7, 1H), 5,78 (s ancho, 1H), 5,00 (dd, $J_1 = 3,3$, $J_2 = 14,0$, 1H), 4,67 (br, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,76 (d, J = 6,9, 3H).

20

El procedimiento utilizado para la síntesis del compuesto n° 33 es el siguiente:



25

Esquema 29: Síntesis del compuesto n° 33.

30

Etapla 1: Síntesis de (3-(6-bromopiridin-2-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil) metanona 4d

Se preparó 4d a partir de 3i y 4.1a de acuerdo con el Método General G.

35

Etapla 2: Síntesis de 6-(8-metil-7-(4-(tiofen-2-il)benzoil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a] pirazin-3-il)picolinonitrilo 4e

Se desgasificó una mezcla de 4d (140 mg, 0,291 mmol) y cianuro de zinc (137 mg, 1,166 mmol) en DMA (2 mL) a TA. A continuación se añadió Pd (PPh_3) $_4$ (67,4 mg, 0,058 mmol) (67,4 mg, 0,058 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a

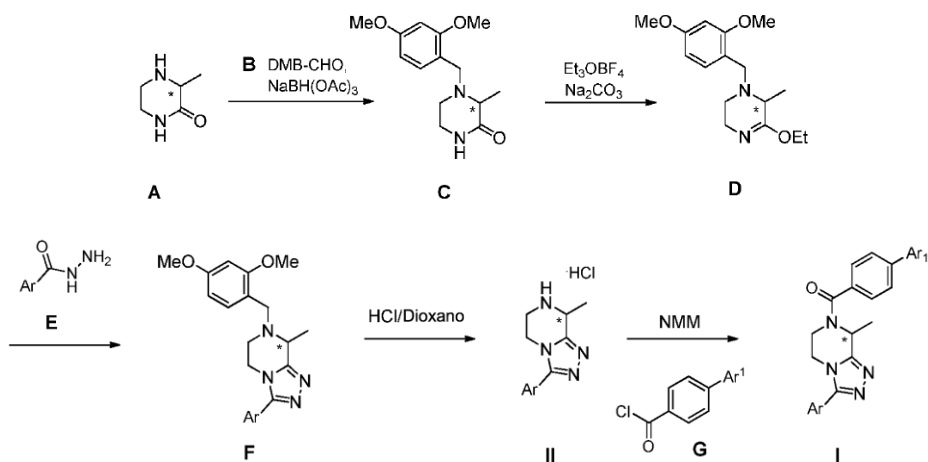
115°C durante 30 min después de lo cual se añadió DCM (30 mL) y se lavó el extracto de la capa orgánica con agua (2 x 30 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH: 100/0 a 98/2) para producir 4d como un sólido blanco (8 mg, 6%). LCMS: P = 90%, ta = 4,2 min, (M+H)⁺: 427.

Se purificó 4d por HPLC preparativa quiral de acuerdo con el método antes mencionado para producir el compuesto del título n° 33 como un polvo blanco. LCMS: P = 100%, tiempo de retención = 4,2 min, (M+H)⁺: 427; tiempo de retención por HPLC quiral: 18,8 min; ee = 98%.

II. Síntesis quiral

II.1. Esquema general de síntesis para la síntesis quiral

Los compuestos de la invención se sintetizaron usando el proceso quiral de la invención descrita en el Esquema 30.



Esquema 30: Esquema general de síntesis para la preparación de compuestos de la invención

Se protegió la cetopiperazina quiral A con un grupo DMB y se convirtió en iminoéter D utilizando el reactivo de Meerwein (Et₃OBF₄). La reacción de condensación entre la acil hidrazida E y el iminoéter D se llevó a cabo bajo condiciones de calentamiento en etanol para proporcionar piperazina F protegida con DMB que fue posteriormente desprotegida con HCl en dioxano para producir el compuesto de Fórmula II.

En una realización, la etapa de desprotección de DMB (de F a II) se llevó a cabo utilizando TFA en DCM.

En una realización, la etapa de desprotección del grupo DMB (de F a II) se realiza usando TFA en DCM a TA, seguido de intercambio de sal TFA con HCl o extracción a pH alto para la recuperación de piperazina II libre.

La acilación con el cloruro de ácido apropiado proporcionó el producto final de Fórmula I típicamente en > 90% de exceso enantiomérico (HPLC quiral).

Método General H

El Método General A es el procedimiento utilizado para la síntesis de (R)-4-2,4-dimetoxibencilo-3-metil-piperazin-2-ona (R)-C (consultar el Esquema 30).

En un matraz de fondo redondo, se introdujeron secuencialmente (R)-3-metil-piperazin-2-ona (R)-A (725 mg, 6,35 mmol, 1 eq.), 2,4-dimetoxibenzaldehído B (1,16 g, 6,99 mmol, 1,1 eq.), ácido acético (545 µL, 9,53 mmol, 1,5 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,88 g, 8,89 mmol, 1,4 eq.) en acetonitrilo anhidro comercial (65 mL), a temperatura ambiente, bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente a 0°C con una solución de NaHCO₃ saturado (100 mL) hasta que no se observó más burbujeo. Se separaron las capas acuosa y orgánica. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 100 mL) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo. El compuesto crudo se purificó sobre gel de sílice (DCM/MeOH: 98/2 a 95/5) para proporcionar el producto deseado (R)-C como un aceite amarillo pálido viscoso. Rendimiento: 1,65 g, 98%. LCMS: P = 100%, tiempo de retención = 1,6 min, (M+H)⁺: 265; tiempo de retención por HPLC quiral = 41,5 min, ee > 99; RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,23 (d, J = 8,9, 1H), 6,49 (d, J = 8,9, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,29 (br, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (d, J_{AB} = 15,0, 1H), 3,49 (d, J_{AB} = 15,0, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,8, 3H).

Se preparó también la (S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-piperazin-2-ona (S)-C usando el Método General H partiendo de (S)-3-metil-piperazin-2-ona (S)-A. Rendimiento: 300 mg, 99%. LCMS: P = 100%, tiempo de retención = 1,6 min, (M+H)⁺: 265; tiempo de retención por HPLC quiral = 26,6 min, ee > 99%.

5 Método General I:

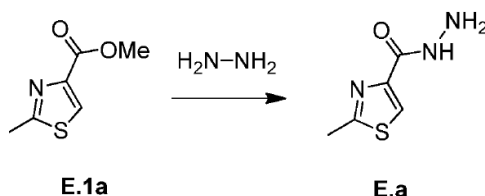
El Método General I es el procedimiento utilizado para la síntesis de (R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahydropyrazine (R)-D (consultar el Esquema 30), como se detalla a continuación.

10 Se colocó carbonato de sodio, secado en horno (115°C) (2,48 g, 23,40 mmol, 2,25 eq.) en un matraz de fondo redondo. Se llenó el matraz de fondo redondo con Ar y después se tapó con un septum de goma. Se añadió una solución de (R)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-piperazin-2-ona (R)-C (2,75 g, 10,40 mmol, 1 eq.) en DCM anhidro (35 mL), seguido de tetrafluoroborato de trietiloxonio recién preparado (2,48 g, 13,05 mmol, 1,25 eq.) en una porción. Después de eso, se agitó la mezcla de reacción adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se diluyó la mezcla de reacción con NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL). Se extrajo la capa acuosa con DCM (3 x 200 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,1 g de aceite amarillo. Se purificó luego el compuesto crudo sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH: 99/1) para proporcionar el producto deseado (R)-D como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 1,44 g, 48%. LCMS: P = 95%, tiempo de retención = 1,8 min, (M+H₂O+H)⁺: 311; tiempo de retención por HPLC quiral = 12,3 min, ee > 97%. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,23 (d, J = 8,8, 1H), 6,48 (d, J = 8,8, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,86 (d, J_{AB} = 14,0, 1H), 3,46 (d, J_{AB} = 14,0, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8, 3H), 1,24 (t, J = 6,0, 3H).

25 El (S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropirazina(S)-D también se preparó usando el Método General I a partir de (S)-C (46 mg, 0,16 mmol, 59%). LCMS: P = 100, tiempo de retención = 1,8 min, (M+H₂O + H)⁺: 311; quiral retención de HPLC = 11,3 min, ee = 96%.

Método General J:

30 El Método General J es el procedimiento utilizado para la síntesis de hidrazida E.a (consultar el Esquema 31) tal como se detalla a continuación.



Esquema 31: Síntesis de 2-metiltiazol-4-carbohidrazida E.a

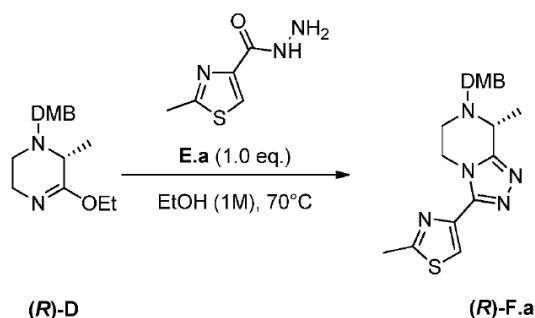
35

Síntesis de 2-metiltiazol-4-carbohidrazida E.a

40 En un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un condensador, se disolvió 2-metiltiazol-4-carboxilato de etilo E.1a (10 g, 58,4 mmol, 1 eq.) en EtOH anhidro (25 mL) y se lo trató a TA con hidracina monohidrato (17,0 mL, 354,4 mmol, 6 eq.). Se calentó la solución amarilla resultante a temperatura de reflujo durante 14 h. Después de dejar que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, se concentró la solución a presión reducida para proporcionar 13,4 g de un aceite marrón. Se realizaron evaporaciones conjuntas utilizando 3 x 200 mL de una mezcla de DCM anhidro comercial:MeOH (1:1) para remover el agua residual. Después, se recristalizó el residuo en EtOH caliente (60 mL): después de la disolución total, se dejó que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente y a continuación, se lo colocó a 0°C (con un baño de hielo) durante 40 min. Se filtraron y lavaron los cristales obtenidos con EtOH enfriada (0°C) (2 x 30 mL). Se secó el sólido naranja al vacío durante 1 h para proporcionar E.a (5,85 g, 37,2 mmol, 64). LCMS: P = 100%, tiempo de retención = 0,5 min, (M+H)⁺: 158; RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,32 (br, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,07 (br, 2H), 2,70 (s, 3H).

50 Método General K:

55 El Método General K es el es el procedimiento general utilizado para la síntesis de los compuestos intermedios F de triazolpiperazina quiral (consultar el Esquema 30) y se detalla a continuación en el Esquema 32 con la síntesis de (R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8 metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)-2-metiltiazol (R)-F.a.



Esquema 32: Síntesis de (R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencilo)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-metiltiazolmetiltiazol (R)-F.a

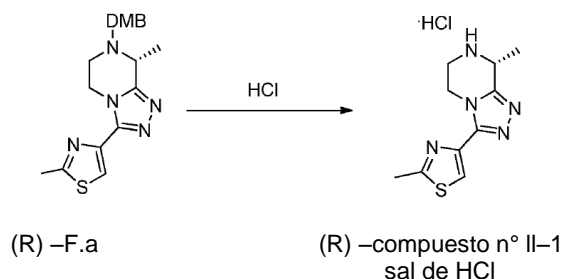
5 En un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con un condensador, se disolvió imino-éter (R)-D (4,51 g, 14.96 mmol, 1 eq.) en EtOH anhidro (15 mL), al que se le añadió 2-metiltiazol-4-carbohidrazida E.a (2,35 g, 14,96 mmol, 1 eq.) en una porción. La solución resultante se agitó a 70°C durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a TA y se removió el disolvente a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH: 99/1 a 95/5) para producir el producto deseado (R)-F.a como un sólido espumoso amarillo pálido. Rendimiento: 3,78 g, 65%. LCMS: P = 96%, tiempo de retención = 1,8 min, (M+H)⁺: 386; tiempo de retención por HPLC quiral = 13,9 min, ee = 95; RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,41 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,86 (d, J_{AB} = 15,0, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (d, J_{AB} = 15,0, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 1,64 (d, J = 6,6, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 166,2, 160,2, 158,8, 154,6, 148,1, 143,1, 130,9, 118,8, 118,2, 104,2, 98,5, 77,6, 77,2, 76,8, 70,4, 70,2, 55,4, 55,4, 55,8, 50,2, 45,8, 44,2, 19,2, 17,7, 15,7.

10 En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador, se disolvió imino-éter (R)-D (890 mg, 3,04 mmol, 1 eq.) en EtOH anhidro (3 mL), al que se le añadió 2-metiltiazol-4-carbohidrazida E.a (479 mg, 3,04 mmol, 1 eq.). La solución resultante se agitó a 70°C durante 7 horas, después se llevó a TA y los se removieron los volátiles a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH: 99/1 a 95/5) para producir el producto deseado F.a como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 685 mg, 58%. LCMS: P = 96%, tiempo de retención = 1,8 min, (M+H)⁺: 386; tiempo de retención por HPLC quiral = 14,3 min, ee = 95; RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,41 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,86 (d, J_{AB} = 15,0, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (d, J_{AB} = 15,0, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 1,64 (d, J = 6,6, 3H).

15 Se preparó también (S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencilo)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)-2-metiltiazol (S)-F.a usando el Método General K iniciando a partir de (S)-D (36 mg, 0,09 mmol, 54%). LCMS: P = 90%, tiempo de retención = 1,8 min, (M+H)⁺: 386; tiempo de retención por HPLC quiral = 21,0 min, ee = 94,0%.

20 Método General L:

25 El Método General E es el procedimiento general utilizado para la síntesis de compuestos de sales de la Fórmula II (consultar los compuestos II en el Esquema 30) y se detalla a continuación en el Esquema 33 con la síntesis del compuesto n° II-1: cloruro de (R)-8-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-io (R)-II-1.



35 Esquema 33: Síntesis del clorhidrato del compuesto n°1: (R)-8-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-io (R)-II-1

40 En un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con un condensador, se introdujeron (R)-F.a (262 mg, 0,68 mmol, 1 eq.) seguido por una solución de HCl 4 M en dioxano (3,4 mL, 13,60 mmol, 20 eq.) en una porción. Se agitó la solución amarilla resultante a 100°C. Después de 6 horas, se añadió i-PrOH (6 mL) a la mezcla de reacción caliente. A continuación, se dejó llegar la solución a TA mediante la remoción del baño de aceite. Después, se añadió Et₂O (15 mL) y se separó por filtración el precipitado obtenido, se lavó con Et₂O (3 mL) y se secó al aire durante la noche para producir (R)-II-1 (235 mg, 0,86 mmol, 100%) como un sólido rosado que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

adicional.

Se preparó (S)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol (S)-II-1 usando el procedimiento de TFA, a partir de (S)-F.a como sigue:

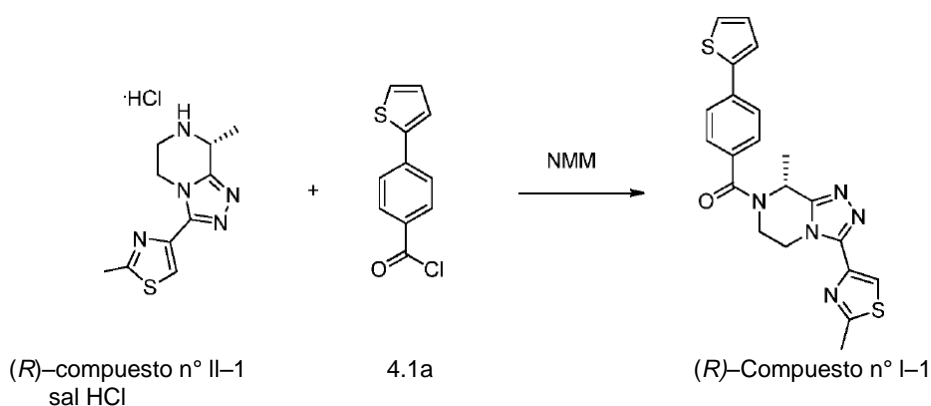
Se disolvió (S)-F.a (36 mg, 0,09 mmol, 1 eq.) en DCM seco (500 µL). Se añadió TFA (467 µL, 6,0 mmol, 65 eq.) gota a gota a TA. Después de 30 minutos, se detuvo la mezcla de reacción de color rosa oscuro cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 10 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir la amina libre (S)-II-1 como un sólido blanco (43 mg, 0,183 mmol, 100%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Determinación del exceso enantiomérico:

Como se mencionó anteriormente, dado que la determinación por LC quiral del % de ee resultó difícil para los compuestos de Fórmula II, específicamente debido a problemas técnicos de LC quiral en el tratamiento de tales aminas, se determinó el % de ee a través del producto formado en la etapa subsiguiente en donde la amina se aciló para proporcionar los productos finales ejemplificados a través de, pero no limitado al compuesto n°1 de Fórmula I.

Método General M:

El Método General M es el procedimiento general utilizado para la síntesis de compuestos triazolpiperazina quirales de la invención y se detalla a continuación con la síntesis de (R)-(8-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) (4-(tiofen-2-il)fenil) metanona (R)-compuesto n° 1 de Fórmula I (en lo sucesivo denominado I-1).



Esquema 34: Síntesis de (R)-I-1

A una solución de (R)-II-1 crudo (235 mg, 0,67 mmol, 1 eq.) en DCM anhidro (10 mL) se le añadieron a 0°C cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo 4.1a (165 mg, 0,742 mmol, 1,3 eq.), seguido por N-metilmorfolina (163 µL, 1,48 mmol, 2,2 eq.) gota a gota durante 15 s. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 10 minutos y, se vertió la suspensión lechosa en 10 mL de HCl 1 M. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 10 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con NaOH 1 M (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc/MeOH: 98/2) para proporcionar el producto deseado (R)-I-1 como una espuma blanca. Rendimiento: 158 mg, 55%. LCMS: P = 97%, tiempo de retención = 4,0 min, (M+H)⁺: 422; tiempo de retención por HPLC quiral = 15,4 min, ee = 95; RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,93 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,9, 2H), 7,40 (d, J = 7,9, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,7, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,3, 166,5, 151,9, 148,0, 142,4, 136,4, 128,1, 125,8, 124,0, 119,3, 77,4, 77,0, 76,6, 44,8, 30,7, 19,6, 19,1.

Se obtuvo idéntico % de ee para los compuestos (R)-I-1 y (R)-F.a confirmando así que no se produce racemización detectable durante las etapas de desprotección acidolítica y N-acilación.

Se preparó también el compuesto (S)-(8-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona (S)-I-1 usando el Método General F a partir de (S)-II-1 (16 mg, 38,0 µmol, 40%). LCMS: P = 90%, tiempo de retención = 4,0 min, (M+H)⁺: 386,1; tiempo de retención por HPLC quiral = 11,0 min, ee = 92%.

Caracterización cristalográfica por rayos X del compuesto (R)-I-1.

Se caracterizó el compuesto (R)-I-1 por espectroscopia de rayos X de cristal único estableciendo así la configuración

del enantiómero más activo como la configuración (R) (véase la Figura 1).

Método. Todos los datos se registraron en una placa de imágenes MAR345 (MARRESEARCH) utilizando radiación MoK α ($\lambda = 0,71073$). Los rayos X se generaron en un generador de ánodo giratorio RIGAKU con una configuración de energía de 50 KV y 70 mA. Se usa un filtro de Zr para eliminar la radiación MoK α . Se escogió un cristal adecuado bajo un microscopio, montado en un bucle de nylon y alineado en el goniómetro antes del experimento de rayos X. Se recogieron un total de 174 imágenes correspondientes a una rotación ϕ 2,0° a temperatura ambiente. Se indexaron e integraron las reflexiones sobre las imágenes de difracción y mediante el paquete de procesamiento de datos Automar (MARRESEARCH). Durante la integración se mantuvieron sin combinar los pares de Friedel con el fin de preservar la señal anómala necesaria para determinación de la estructura absoluta. Se utilizó Xprep (Bruker) para determinar el grupo espacial y generar los archivos de reflexión y de instrucciones para la determinación de la estructura y el posterior refinamiento. La resolución de la estructura se realizó por SHELXS y el refinamiento se hizo por SHELXL ("A short history of SHELX". Sheldrick, G. M. (2008). Acta Cryst. A64, 112– 122). La rotación libre alrededor del C6 – C1 (C1A o C1B) da como resultado la isomería de rotación en una proporción de 58/42% como se observa en la Figura 1 a continuación. Como se representa en la figura de rayos X por debajo de la quiralidad del átomo de carbono C22 se establece como R. (H. D. Flack (1983). "On Enantiomorph–Polarity Estimation". Acta Cryst A39: 876–881; J. Appl. Cryst. (2008), 41, 96–103).

Caracterización cristalográfica por rayos X del compuesto (S)–I–1.

Los compuestos (S)–I–1 fueron caracterizadas por espectroscopia de rayos X de cristal único estableciendo así la configuración del enantiómero más activo como la configuración (R) (véase la Figura 2).

Método. Todos los datos se registraron en una placa de imágenes MAR345 (MARRESEARCH) utilizando radiación MoK α ($\lambda = 0,71073$). Los rayos X se generaron en un generador de ánodo giratorio RIGAKU con una configuración de energía de 50 KV y 70 mA. Se usa un filtro de Zr para eliminar la radiación MoK α . Se escogió un cristal adecuado bajo un microscopio, montado en un bucle de nylon y alineado en el goniómetro antes del experimento de rayos X. Se recogieron un total de 174 imágenes correspondientes a una rotación ϕ 2,5° a temperatura ambiente. Se indexaron e integraron las reflexiones sobre las imágenes de difracción y mediante el paquete de procesamiento de datos Automar (MARRESEARCH). Durante la integración se mantuvieron sin combinar los pares de Friedel con el fin de preservar la señal anómala necesaria para determinación de la estructura absoluta. Se utilizó Xprep (Bruker) para determinar el grupo espacial y generar los archivos de reflexión y de instrucciones para la determinación de la estructura y el posterior refinamiento. La resolución de la estructura se realizó por SHELXS y el refinamiento se hizo por SHELXL ("A short history of SHELX". Sheldrick, G. M. (2008). Acta Cryst. A64, 112– 122). La rotación libre alrededor del C6 – C1 (C1A o C1B) da como resultado la isomería de rotación en una proporción de 58/42% como se observa en la Figura 1 a continuación. Como se representa en la figura de rayos X por debajo de la quiralidad del átomo de carbono C22 se establece como R. (H. D. Flack (1983). "On Enantiomorph–Polarity Estimation". Acta Cryst A39: 876–881; J. Appl. Cryst. (2008), 41, 96–103).

Se puede apreciar fácilmente que los compuestos relacionados de la invención se pueden sintetizar a partir de los reactivos especiales utilizando los métodos y procedimientos generales que se describen en este documento.

III. Caracterización cristalográfica por rayos X

III.1. Compuesto n° 1

El compuesto n° 1 fue caracterizado por espectroscopia de rayos X de cristal único estableciendo así la configuración del enantiómero más activo como la configuración (R) (véase la figura 1).

Métodos. Todos los datos se registraron en una placa de imágenes MAR345 (MARRESEARCH) utilizando radiación MoK α ($\lambda = 0,71073$). Los rayos X se generaron en un generador de ánodo giratorio RIGAKU con una configuración de energía de 50 KV y 70 mA. Se usa un filtro de Zr para eliminar la radiación MoK α . Se escogió un cristal adecuado bajo un microscopio, montado en un bucle de nylon y alineado en el goniómetro antes del experimento de rayos X. Se recogieron un total de 174 imágenes correspondientes a una rotación ϕ 2,0° a temperatura ambiente. Se indexaron e integraron las reflexiones sobre las imágenes de difracción y mediante el paquete de procesamiento de datos Automar (MARRESEARCH). Durante la integración se mantuvieron sin combinar los pares de Friedel con el fin de preservar la señal anómala necesaria para determinación de la estructura absoluta. Se utilizó Xprep (Bruker) para determinar el grupo espacial y generar los archivos de reflexión y de instrucciones para la determinación de la estructura y el posterior refinamiento. La resolución de la estructura se realizó por SHELXS y el refinamiento se hizo por SHELXL ("A short history of SHELX". Sheldrick, G. M. (2008). Acta Cryst. A64, 112– 122). La rotación libre alrededor del C6 – C1 (C1A o C1B) da como resultado la isomería de rotación en una proporción de 58/42% como se observa en la Figura 1 a continuación. Como se representa en la Figura 1 de rayos X se establece la quiralidad del átomo de carbono C22 como R. (H. D. Flack (1983). "On Enantiomorph–Polarity Estimation". Acta Cryst A39: 876–881; J. Appl. Cryst. (2008), 41, 96–103).

III.2. Compuesto n° 19

El compuesto n° 19 en la presente invención se caracterizó por espectroscopia de rayos X de cristal único que estableció la configuración del enantiómero más activo como (R) (véase la Figura 2).

5 Métodos. Todos los datos se registraron en una placa de imágenes MAR345 (MARRESEARCH) utilizando radiación MoK α ($\lambda = 0,71073$). Los rayos X se generaron en un generador de ánodo giratorio RIGAKU con una configuración de energía de 50 KV y 70 mA. Se usa un filtro de Zr para eliminar la radiación MoK α . Se escogió un cristal adecuado bajo un microscopio, montado en un bucle de nylon y alineado en el goniómetro antes del experimento de rayos X. Se
10 recogieron un total de 103 imágenes correspondientes a una rotación phi 1,5° a temperatura ambiente. Se indexaron e integraron las reflexiones sobre las imágenes de difracción y mediante el paquete de procesamiento de datos Automar (MARRESEARCH). Durante la integración se mantuvieron sin combinar los pares de Friedel con el fin de preservar la señal anómala necesaria para determinación de la estructura absoluta. Se utilizó Xprep (Bruker) para determinar el grupo espacial y generar los archivos de reflexión y de instrucciones para la determinación de la estructura y el posterior refinamiento. La resolución de la estructura se realizó por SHELXS y el refinamiento se hizo por SHELXL ("A short history of SHELX". Sheldrick, G. M. (2008). Acta Cryst. A64, 112– 122). La rotación libre alrededor del C6 – C1 (C1A o C1B) da como resultado la isomería de rotación en una proporción de 56/44% como se observa en la Figura 2 a continuación. Como se representa en la figura de rayos X por debajo de la quiralidad del átomo de carbono C22 se establece como R. (H. D. Flack (1983). "On Enantiomorph–Polarity Estimation". Acta Cryst A39: 876–881; J. Appl. Cryst. (2008), 41, 96–103).

20 IV. Resumen de los métodos y los reactivos utilizados para la síntesis de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención de Fórmula general I se sintetizaron a partir de los reactivos y compuestos intermedios para esto utilizando los métodos y procedimientos generales descritos anteriormente. La Tabla 4 a continuación
25 recapitula los compuestos intermedios y los métodos generales utilizados para cada compuesto, así como los datos analíticos de LCMS.

TABLA 4

Comp. n°	Compuesto intermedio de Triazolol piperazina	Compuesto intermedio de cloruro de acilo	Método General	LCMS Pureza (%)	LCMS Tiempo de retención (min)	LCMS [M+H] ⁺	HPLC quiral Tiempo de retención (enantiómero S) (min)	HPLC quiral Tiempo de retención (enantiómero R) (min)	HPLC quiral Nombre del método	ee (R) (%)
1	II-1	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General M	97	3.97	422	11.1	15.3	A	95.3
2	II-1	cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo	Método General M	97	4.07	416	10.9	14.1	A	93.0
3	3 ^a	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	95	3.97	408	-	-	-	-
4	3b	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	97	4.44	462	-	-	-	-
5	3j	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	100	4.31	436	10.0	14.0	A	99.5
6	3j	cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo	Método General G	99	4.34	430	6.5	10.4	B	99.5
7	3k	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	100	4.28	434	10.0	15.0	A	99.6
8	3k	cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo	Método General G	100	4.36	428	9.9	14.3	A	99.0
9	3c	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	95	4.13	420	-	-	-	-
10	3c	cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo	Método General G	95	4.22	414	-	-	-	-
11	3l	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	100	3.74	406	10.6	15.2	A	96.0
12	3l	cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo	Método General G	99	3.87	400	10.1	13.6	A	99.4
13	3m	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	98	4.32	434	9.2	13.5	A	99.9
14	3d	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	94	4.17	420	-	-	-	-

Comp. n°	Compuesto intermedio de Triazolo piperazina	Compuesto intermedio de acilo	Método General	LCMS Pureza (%)	LCMS Tiempo de retención (min)	LCMS [M+H] ⁺	HPLC quiral Tiempo de retención (enantiómero S) (min)	HPLC quiral Tiempo de retención (enantiómero R) (min)	HPLC quiral Nombre del método	ee (R) (%)
15	3n	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	96	4.14	432	7.0	9.7	B	99.9
16	3o	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	100	4.13	436	8.2	10.9	A	64
17	3p	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G Proporción aaminotiazol 4 que fue luego dimetilado usando un método convencional	98	4.03	451	18.1	14.2	C	96.0
18	3e	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	92	4.36	436	-	-	-	-
19	3v	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	100	4.30	422	5.9	6.6	A	94.0
20	3v	cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo	Método General G	99	4.41	416	6.3	8.7	B	99.5
21	3f	cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo	Método General G	98	4.52	402	-	-	-	-
22	3q	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	99	4.52	436	6.6	8.5	B	99.0
23	3r	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	100	4.01	407	6.5	8.7	B (relación utilizada 3/2/0.5)	99.8
24	3s	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	100	4.24	423	6.34	7.73	B-	99.0
25	3u	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	97	4.84	451	5.3	7.7	B-	93.0
26	3t	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	100	4.02	406	7.3	10.1	B-	99.6

Comp. n°	Compuesto intermedio de Triazolopiperazina	Compuesto intermedio de acilo	Método General	LCMS Pureza (%)	LCMS Tiempo de retención (min)	LCMS [M+H] ⁺	HPLC quiral Tiempo de retención (enantiómero S) (min)	HPLC quiral Tiempo de retención (enantiómero R) (min)	HPLC quiral Nombre del método	ee (R) (%)
27	3t	cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo	Método General G	100	4.09	400	6.5	8.5	B	99.9
28	3w	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	100	3.85	419	7.3	9.2	B	96.0
29	3g	cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo	Método General G	100	4.21	410	3.5	4.7	B*	99.9
30	3g	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	100	4.11	416	4.6	5.4	A*	99.9
31	3h	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General G	100	4.48	418	8.0	13.4	C*	98.0
32	3h	cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo	Método General	100	3.57	412	7.3	9.0	C*	97.0
33	3i	cloruro de 4-(tiofen-2-il)benzoilo	Método General	99	4.19	427	16.2	17.3	C*	98.5

En la Tabla 4, el término "Comp" significa compuesto.

5 En la Tabla 4 la configuración de cada pico separado por LC quiral se estableció con el compuesto n° 1, el compuesto n° 19 directamente, y se aplicó a los otros casos por analogía. La asignación indirecta de la configuración mencionada anteriormente siempre se confirmó mediante la determinación de la actividad biológica que fue concluyente debido a la estereoquímica aguda SAR.

Ejemplos de biología

10 Ensayo funcional

Ensayo de aequorina con el receptor de NK-3 humana

15 Los cambios en los niveles de calcio intracelular son un indicador reconocido de la actividad del receptor acoplado a la proteína G. La eficacia de los compuestos de la invención para inhibir la activación del receptor de NK-3 mediada por NKA se evaluó mediante un ensayo funcional in vitro de aequorina. Se utilizaron para este ensayo células recombinantes de ovario de hámster chino que expresan el receptor de NK3 humana y un constructo que codifica la fotoproteína apoaequorina para este ensayo. En presencia del cofactor de coelenterazina, la apoaequorina emite una luminiscencia medible que es proporcional a la cantidad de calcio libre intracelular (citoplasmático).

20 Prueba antagonista

25 La actividad antagonista de los compuestos de la invención se mide después de la preincubación (3 minutos) del compuesto con las células, seguido de la adición del agonista de referencia (NKA) a una concentración final equivalente a la EC₈₀ (3 nM) y la grabación de la luz emitida (FDSS 6000 Hamamatsu) durante el subsiguiente período de 90 segundos. La intensidad de la luz emitida se integra usando el software lector. La actividad antagonista del compuesto se mide en base a la inhibición de la respuesta de luminiscencia a la adición de neuroquinina A.

30 Se determinaron las curvas de inhibición se obtienen para los compuestos de la invención y las concentraciones de los compuestos que inhiben el 50% de la respuesta agonista de referencia (IC₅₀) (véanse los resultados en la 5 tabla a continuación). Los valores de IC₅₀ que se muestran en la tabla 5 indican que los compuestos de la invención son potentes compuestos antagonistas de NK-3.

TABLA 5

Compuesto n°	IC ₅₀ (nM)
1	16
2	28
3	83
4	50
5	3
6	10
7	3
8	7
9	18
10	20
11	34
12	58
13	2
14	47
15	9
16	30
17	7
18	10
19	8
20	11
21	33
22	21
23	33
24	2
25	3
26	12
27	51
28	37
29	18

Compuesto nº	IC ₅₀ (nM)
30	11
31	18

Ensayos de enlazamiento competitivo

5 La afinidad de los compuestos de la invención para el receptor de NK-3 humana se determinó midiendo la capacidad de los compuestos de la invención para desplazar competitiva y reversiblemente un radioligando de NK3 bien caracterizado.

Ensayo de competición de enlazamiento de ³H-SB222200 con el receptor de NK-3 humana

10 Se evaluó la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir el enlazamiento del antagonista selectivo ³H-SB222200 del receptor de NK-3 mediante un ensayo in vitro de enlazamiento del radioligando. Se prepararon membranas a partir de células recombinantes de ovario de hámster chino que expresan de forma estable al receptor de NK3 humana. Las membranas se incubaron con 5 nM ³H-SB222200 (ARC) en un HEPES 25 mM/NaCl 0,1 M/CaCl₂ LMM/ gCl₂ 5 mM/BSA 0,5%/saponina 10µg/mL de tampón a pH 7,4 y diversas concentraciones de compuestos de la invención. Se determinó la cantidad de ³H-SB222200 unido al receptor después de la filtración por la cuantificación de la radiactividad asociada a la membrana utilizando el lector TopCount NXT-(Packard). Se obtuvieron curvas de competición para los compuestos de la invención y la concentración que desplaza 50% del radioligando unido (IC₅₀) se determinaron por análisis de regresión lineal y a continuación, la constante de inhibición aparente (K valores se calcularon mediante la siguiente ecuación: $K_i = IC_{50}/(1 + [L]/K_d)$ donde [L] es la concentración del radioligando libre y K_d es su constante en el receptor de disociación, derivados de los experimentos de unión de saturación (Cheng y Prusoff, 1973) (véase el resultado en tabla 6 más abajo) .

25 La Tabla 6 muestra los resultados biológicos obtenidos utilizando el ensayo de competición de enlazamiento a ³H-SB222200 con compuestos de la invención. Estos resultados indican que los compuestos de la invención presentan una potente afinidad por el receptor de NK-3 humana.

TABLA 6

Compuesto nº	Ki (nM)
1	16
2	26
3	83
4	56
5	5
6	11
7	4
8	7
9	19
10	36
11	44
12	70
13	3
14	42
15	11
16	32
17	7
18	20
19	6
20	12
21	38
22	21
23	29
25	3
27	51
28	68
29	23
30	10
31	22

Ensayo de selectividad

30

La selectividad de los compuestos de la invención se determinó sobre los otros receptores de NK humanas, a saber, los

receptores de NK-1 y NK2.

NK1 humana

5 La afinidad de los compuestos de la invención por el receptor de NK1 se evaluó en células recombinantes CHO que expresan al receptor de NK humana. Se prepararon suspensiones de membrana de estas células. Se utilizó el siguiente radioligando: se utilizó la sustancia P [³H] (Perkin Elmer Cat # NET 111520) en este ensayo. Se realizaron los ensayos de enlazamiento en un Tris 50 mM/MnCl₂ 5 mM/NaCl 150 mM/0,1% de BSA a pH 7,4. Los ensayos de enlazamiento consistieron de 25 µL de suspensión de membrana (aproximadamente 5 µg de proteína/pozo en una placa de 96 pozos), 50 µL del compuesto o ligando de referencia (sustancia P) con concentraciones crecientes (diluido en regulador del ensayo) y sustancia P 2 nM [³H]. Se incubó la placa durante 60 min a 25°C en un baño de agua y luego se filtró a través de filtros GF/C (Perkin Elmer, 6005174, remojados previamente en PEI al 0,5% durante 2 h a temperatura ambiente) con una unidad de filtración (Perkin Elmer). La radioactividad retenida en los filtros se midió usando el lector TopCount-NXT (Packard). Las curvas de competición se obtuvieron para los compuestos de la invención y se determinaron las concentraciones de los compuestos que desplazaron el 50% del radioligando enlazado (IC₅₀) y luego se calcularon los valores de la constante aparente de inhibición K_i mediante la siguiente ecuación: $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$ donde [L] es la concentración del radioligando libre y K_D es su constante de disociación en el receptor, derivada de los experimentos de enlazamiento de saturación (Cheng y Prusoff, 1973).

20 NK2 humano

25 La afinidad de los compuestos de la invención por el receptor de NK2 se evaluó en células recombinantes CHO que expresan al receptor de NK2 humana. Se prepararon suspensiones de membrana fueron a partir de estas células. Se usaron los siguientes radioligandos [¹²⁵I]-neuroquinina A (Perkin Elmer Cat # NEX252) en este ensayo. Los ensayos de enlazamiento se realizaron en un HEPES 25 mM/CaCl₂ 1 mM/MgCl₂ 5 mM/0,5% de BSA/10 µg/mL de saponina, a pH 7,4. Los ensayos de enlazamiento consistieron de 25 µL de suspensión de membrana (aproximadamente 3,75 µg de proteína/pozo en una placa de 96 pozos), 50 µL del compuesto o ligando de referencia (neuroquinina A) en concentraciones crecientes (diluido en el regulador del ensayo) y [¹²⁵I]-neuroquinina A 0,1 nM. Se incubó la placa durante 60 min a 25°C en un baño de agua y luego se filtró a través de filtros GF/C (Perkin Elmer, 6005174, remojados previamente en regulador de ensayo sin saponina durante 2 h a temperatura ambiente) con una unidad de filtración (Perkin Elmer). La radioactividad retenida en los filtros se midió usando el lector TopCount-NXT (Packard). Las curvas de competición se obtuvieron para los compuestos de la invención y se determinaron las concentraciones de los compuestos que desplazaron el 50% del radioligando enlazado (IC₅₀) y luego se calcularon los valores de la constante aparente de inhibición K_i mediante la siguiente ecuación: $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$ donde [L] es la concentración del radioligando libre y K_D es su constante de disociación en el receptor, derivada de los experimentos de enlazamiento de saturación (Cheng y Prusoff, 1973).

35 Los compuestos de la invención, que se analizaron en los anteriores ensayos descritos para NK-1 y NK-2, demostraron una baja afinidad en los receptores de NK-1 humana y NK-2 humana: un desplazamiento de más de 200 veces de la K_i en comparación con el receptor de NK-3 humana (tabla 7). Por lo tanto, se ha demostrado que los compuestos de acuerdo con la invención son selectivos sobre los receptores de NK1 y NK2.

TABLA 7

Compuesto n°	NK1 Ki (µM)	NK2 Ki (µM)	NK3 Ki (nM)
1	12,7	14,0	16
3	>>10 (inhibición <10% a 10 µM)	>>10 (inhibición <10% a 10 µM)	83
11	>>10 (inhibición <10% a 10 µM)	>>10 (inhibición <25% a 10 µM)	44
17	para el racemato: 6,06	para el racemato: 9,95	7
23	para el racemato: >>10 (inhibición <10% a 10 µM)	para el racemato: >>10 (inhibición <25% a 10 µM)	29
30	17,2	5,93	10
31	>>10 (inhibición <10% a 10 µM)	>>10 (inhibición <10% a 10 µM)	22

45 Ensayo de Inhibición de hERG

50 El gen relacionado con éter-a-go-go humano (hERG) codifica el canal de potasio dependiente del voltaje de rectificación hacia adentro en el corazón (I_{Kr}) que está implicado en la repolarización cardiaca. Se ha demostrado que la inhibición de la corriente de I_{Kr} alarga el potencial de acción cardiaco, un fenómeno asociado con mayor riesgo de arritmia. La inhibición de la corriente de I_{Kr} cuenta para la gran mayoría de los casos conocidos de la prolongación de QT inducida por fármaco. Se han retirado una serie de fármacos de los ensayos clínicos en fase tardía debido a estos efectos cardiotoxicos, por lo tanto, es importante para identificar tempranamente los inhibidores en el descubrimiento de fármacos.

55 El estudio de inhibición de hERG apunta a la cuantificación de los efectos *in vitro* de los compuestos de la invención sobre la corriente I_{Kr} selectiva generada en condiciones de normoxia en células HEK 293 transfectadas en forma estable

con el gen relacionado con éter- a-go-go humano (hERG).

Las corrientes de células enteras (adquisición por una pinza manual tipo parche) obtenidas durante un impulso de voltaje se registraron en condiciones basales y después de la aplicación de los compuestos ensayados (5 minutos de exposición). Las concentraciones de los compuestos ensayados (0,3 μ M; 3 μ M; 10 μ M; 30 μ M) reflejan un intervalo que se cree que excede las concentraciones en las dosis de eficacia esperadas en modelos preclínicos.

El protocolo de impulsos aplicados se describe como sigue: el potencial de mantenimiento (cada 3 segundos), fue escalonado desde -80 mV hasta un valor máximo de +40 mV, a partir de -40 mV, en ocho incrementos de +10 mV, durante un período de 1 segundo. Se retornó luego el potencial de membrana a -55 mV, después de cada uno de estas etapas incrementadas, durante 1 segundo y, finalmente, repolarizadas a -80 mV durante 1 segundo.

La densidad de corriente registrada se normalizó contra las condiciones de la línea base y se corrigió por el efecto del solvente y la corriente hacia abajo en función del tiempo usando el diseño experimental en condiciones libres del compuesto de ensayo.

Se obtuvieron las curvas de inhibición para los compuestos y se determinaron las concentraciones que disminuyeron 50% de la densidad de corriente determinada en las condiciones de línea base (IC_{50}). Todos los compuestos para los cuales el valor de IC_{50} es superior a 10 μ M no se considera que son inhibidores potentes del canal hERG mientras que los compuestos con valores de IC_{50} por debajo de 1 μ M se consideran inhibidores potentes del canal de hERG.

Cuando se probó en el ensayo de inhibición de hERG, se determinó que los compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} como se muestra en la Tabla 8.

TABLA 8

Compuesto n ^o	IC_{50} (nM)
1	>30
2	>30
3	26
4	>30
11	>30
19	17
22	12
29	25
31	20

Ensayo in vivo para evaluar la actividad del compuesto en ratas

El efecto de los compuestos de la invención para inhibir la secreción de la hormona luteinizante (LH) y disminuir los niveles circulantes de andrógenos se determinan por medio de los siguientes estudios biológicos.

Modelo de rata macho castrada para evaluar el efecto del compuesto de la invención en los niveles circulantes de la hormona luteinizante (LH).

En los seres humanos y roedores, la castración es un buen precedente para permitir una señalización más alta de la GnRH persistente y la consiguiente elevación de LH circulante. Por lo tanto, un modelo de rata castrada se utiliza para proporcionar un índice más amplio para la medición de la inhibición de LH como marcador de la inhibición del compuesto de prueba de la vía de señalización de GnRH.

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley (SD) macho adultas castradas (150-175 g,) a través de Janvier (St Berthevin, Francia). Todos los animales fueron alojados de a 3 por jaula en un ambiente con temperatura controlada ($22 \pm 2^{\circ}C$) y $50 \pm 5\%$ de humedad relativa con un fotoperíodo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad (luces apagadas a las 6h00 pm). Se les permitió a los animales 2 semanas de recuperación postoperatoria antes del estudio. Los animales fueron manipulados diariamente. Se proporcionó una dieta estándar y agua corriente a placer. Se cambiaron las literas de las jaulas de los animales una vez a la semana. En el día del estudio, se aclimataron los animales a la sala de procedimientos durante un período de una hora antes del inicio del experimento.

Los compuestos de la invención fueron formulados con agua libre de pirógenos con 90 g/L de (2-hidroxiopropil)- β -ciclodextrina.

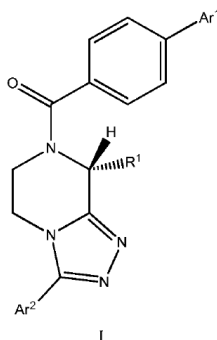
Después del muestreo basal (TO) se administró una dosis única de compuestos de la invención o de vehículo por vía intravenosa a las ratas. A continuación, se extrajo sangre a los 60 minutos después de la dosificación. Se obtuvieron muestras de sangre a través de sangrado de la vena de la cola, retiradas en tubos que contenían EDTA y se centrifugaron inmediatamente. Se recogieron muestras de plasma y se almacenaron en un congelador $-80^{\circ}C$ hasta el análisis. Se determinaron los niveles de LH en suero utilizando el kit de radioinmunoensayo de RIAZEN-RatLH, Zentech

(Lieja, Bélgica). Se definió la línea base como la muestra inicial de sangre basal.

- 5 Cuando se probó en los modelos de rata macho castrados descritos anteriormente, el compuesto n° 1 suprimió significativamente los niveles circulantes de LH (Figura 3).
- 5 Cuando se probó en los modelos de rata macho castrados descritos anteriormente, el compuesto n° 19 suprimió significativamente los niveles circulantes de LH (Figura 4).
- 10 Gónadas intactas de macho adulto para evaluar el efecto de los compuestos de la invención sobre los niveles circulantes de testosterona.
- 15 Se alojaron ratas Sprague–Dawley (SD) macho adultas con gónadas intactas (225–385 g de N = 3/grupo en un ambiente con temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) y $50 \pm 5\%$ de humedad relativa con un fotoperíodo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad (luces apagadas a las 6h00 pm). Se pusieron a disposición comida para ratas y agua del grifo, a placer. Después de tomar muestras de sangre basal, se inyectaron por vía intravenosa las ratas que se movían libremente a un tiempo = 0 min, ya sea con sola dosis única de compuesto o vehículo. Se recolectó luego sangre en tiempos 1, 5, 15, 90, 150, 210 min en tubos que contenían EDTA como anticoagulante y se centrifugaron inmediatamente. Se recolectaron muestras de plasma y se almacenaron en un congelador -80°C hasta que se ensayaron. Se determinaron los niveles de testosterona en plasma utilizando un kit de radioinmunoensayo (Immunotech).
- 20 Compuesto n°1 se formuló en 2–hidroxipropil–ciclodextrina/H₂O (p/p) al 9%. Se inyectó en forma intravenosa una dosis única de 50 mg/kg del compuesto n° 1.
- 25 Cuando se probó en ratas macho con gónadas intactas, el compuesto n° 1 suprimió significativamente los niveles de testosterona en plasma durante el período de prueba de 210 minutos (Figura 5).

Reivindicaciones

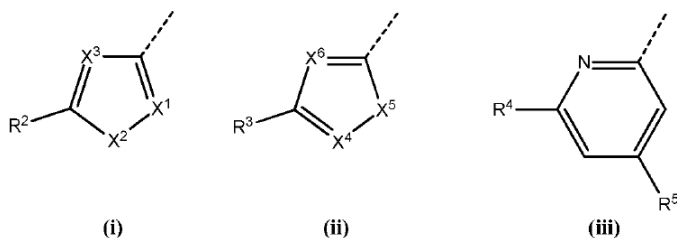
1. Un compuesto de Fórmula I:



5

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

10 Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido, fenilo no sustituido, o 4-fluorofenilo;
R¹ es H o metilo;
Ar² es de Fórmula general (i), (ii) o (iii):

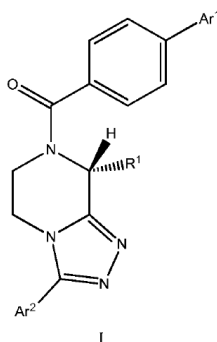


15 en donde

R² es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alqueno de 2 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo di(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)amino;
20 X¹ es N o C-R⁶ en donde R⁶ es H, flúor o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;
X² es O o S;
X³ es N, o X³ es CH con la condición de que X¹ es N y X² es N-R⁷ en donde R⁷ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado o ciclopropilo;
25 R³ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono;
X⁴ es N o C-R⁸, en donde R⁸ es H o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;
X⁵ es O o S;
X⁶ es N, o X⁶ es CH con la condición de que X⁴ es N y X⁵ es N-R⁹ en donde R⁹ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado o ciclopropilo;
30 R⁴ es halo, ciano, metilo o hidroxilo;
R⁵ es H o halo;

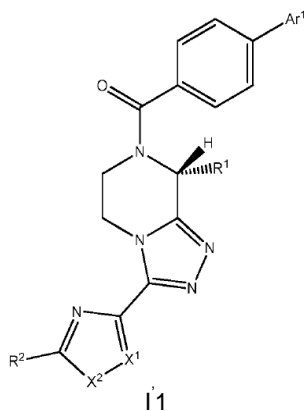
35 con la condición de que cuando Ar² es de Fórmula (iii), entonces R¹ es metilo; y el compuesto de Fórmula I no es (3-(2-isobutiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) (4-(tiofen-2-il)fenil)metanona;
[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona;
(8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) (4-(tiofen-2-il)fenil)metanona.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula I':



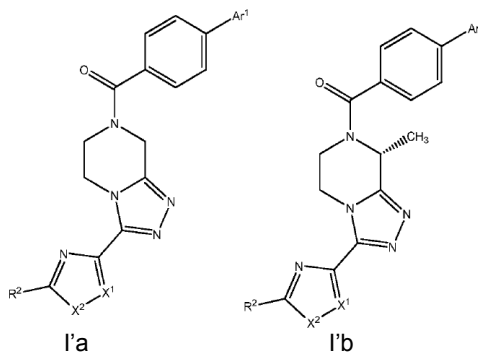
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

- 5 Ar¹ es tiofen-2-ilo no sustituido, fenilo no sustituido, o 4-fluorofenilo;
 R¹ es H o metilo;
 R² es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alqueno de 2 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo di(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)amino;
- 10 X¹ es N o C-R⁶ en donde R⁶ es H, flúor o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;
 X² es O o S;
 X³ es N, o X³ es CH con la condición de que X¹ es N y X² es N-R⁷ en donde R⁷ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado o ciclopropilo.
- 15 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que tiene la Fórmula I'1



- 20 y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde Ar¹, R¹, R², X¹ y X² son como se definió anteriormente en la reivindicación 1.

4. El compuesto de la reivindicación 3 seleccionado de las Fórmulas I'a e I'b

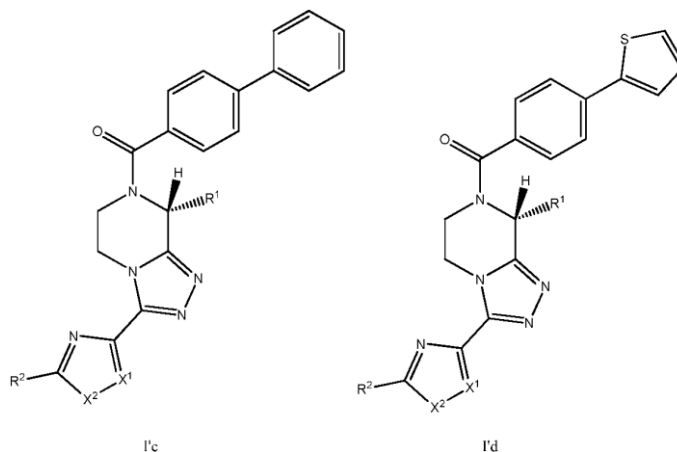


25

y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

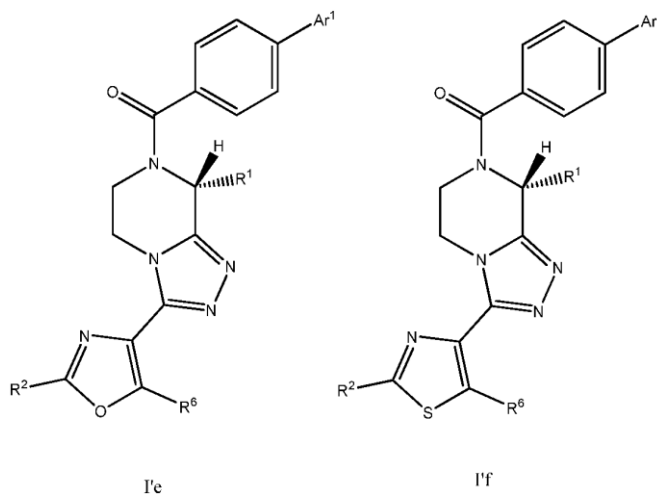
- 30 Ar¹ R², X¹ y X² son como se definió en la reivindicación 1.

5. El compuesto de la reivindicación 3 seleccionado de las Fórmulas l'c, l'd



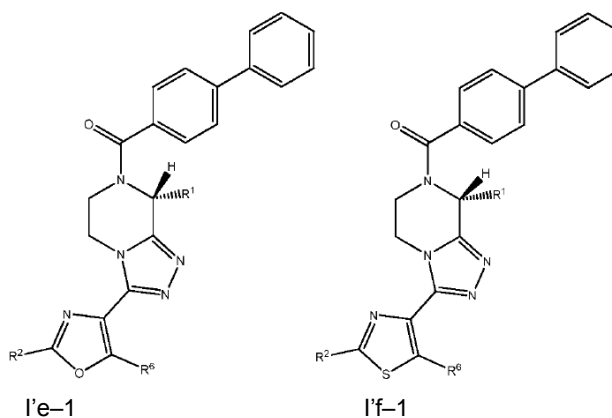
5 y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^1 , R^2 , X^1 y X^2 son como se definen en la reivindicación 1.

6. El compuesto de la reivindicación 3 seleccionado de las Fórmulas l'e, l'f

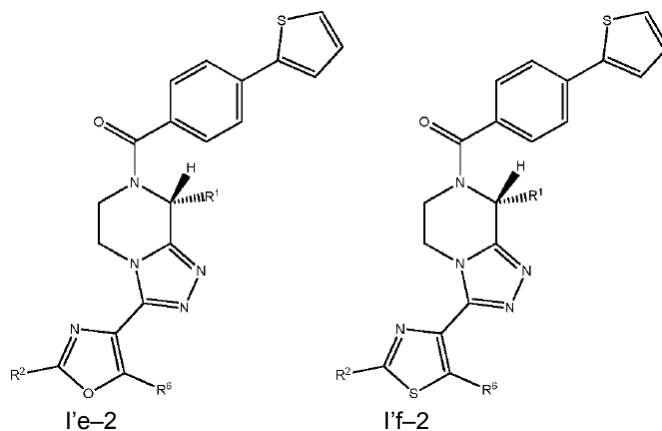


10 y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde Ar^1 , R^1 , R^2 y R^6 son como se definen en la reivindicación 1.

15 7. El compuesto de la reivindicación 6 seleccionado de las Fórmulas l'e-1, l'e-2, l'f-1, l'f-2

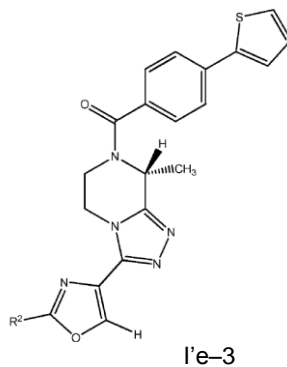


20



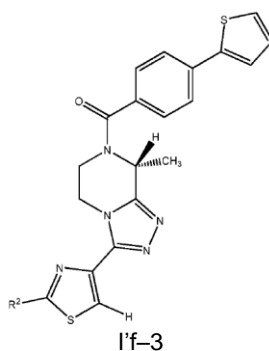
5 y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , R^2 y R^6 son como se definió en la reivindicación 1.

8. El compuesto de la reivindicación 7 que tiene la Fórmula I'e-3



10 y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^2 es como se definió en la reivindicación 1.

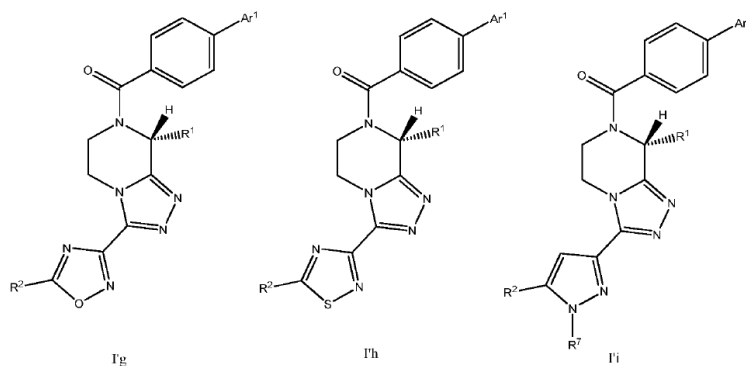
15 9. El compuesto de la reivindicación 7 que tiene la Fórmula I'f-3



20 y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^2 es como se definió en la reivindicación 1.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que tienen la Fórmula I'g, I'h e I'i

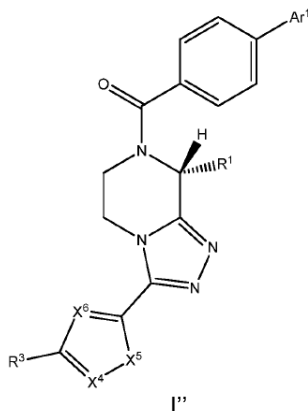
25



y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Ar^1 , R^1 , R^2 y R^7 son como se definió en la reivindicación 1.

5

11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula I'':



10

y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

Ar^1 es tioen-2-ilo no sustituido, fenilo no sustituido, o 4-fluorofenilo;

R^1 es H o metilo;

15

R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono;

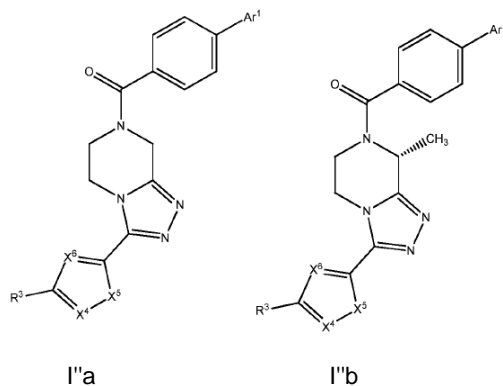
X^4 es N o C- R^8 , en donde R^8 es H o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

X^5 es O o S;

X^6 es N, o X^6 es CH con la condición de que X^4 es N y X^5 es N- R^9 en donde R^9 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado o ciclopropilo.

20

12. El compuesto de la reivindicación 11 seleccionado de las Fórmulas I''a, I''b

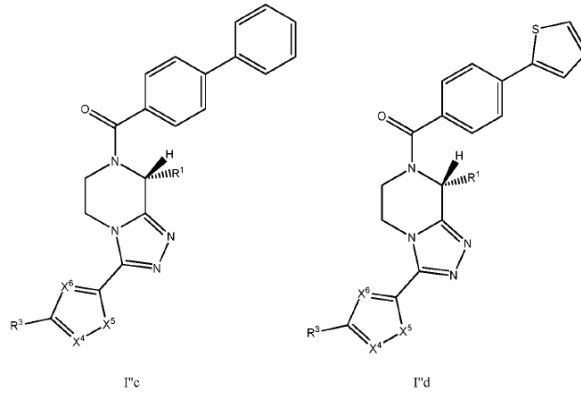


25

y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Ar^1 , R^3 , X^4 , X^5 y X^6 son como se definió en la reivindicación 1.

30

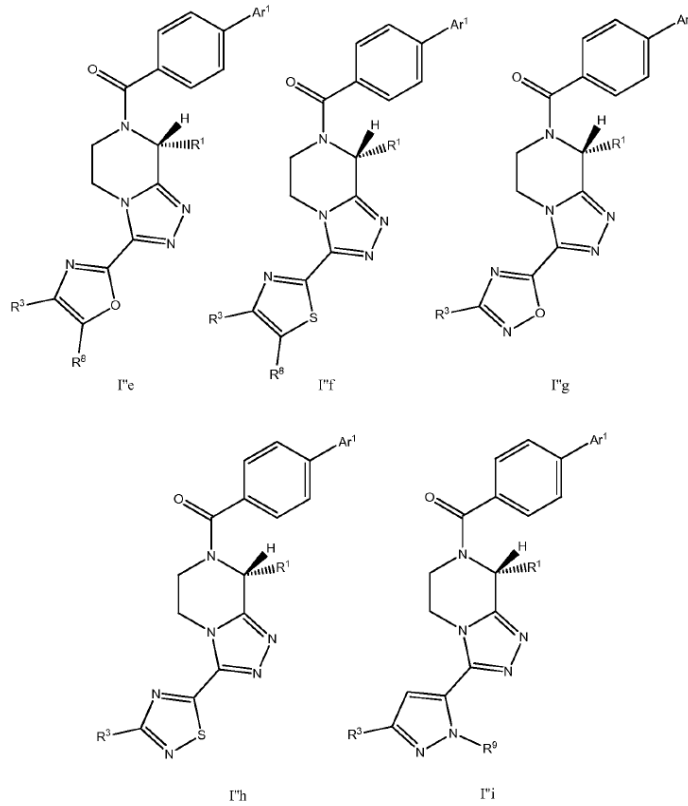
13. El compuesto de la reivindicación 11 seleccionado de las Fórmulas I''c, I''d



y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , R^3 , X^4 , X^5 y X^6 son como se definió en la reivindicación 1.

5

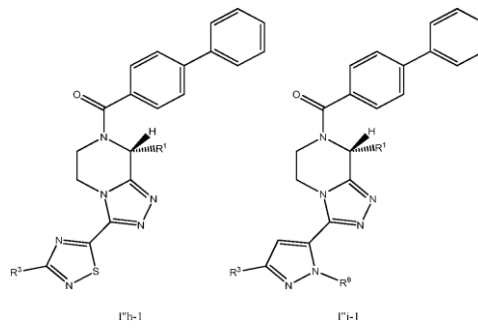
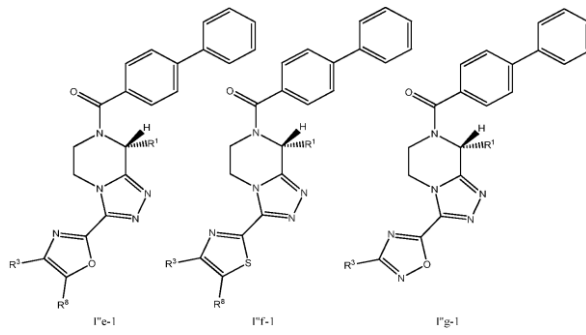
14 El compuesto de la reivindicación 11 seleccionado de las Fórmulas I'e, I'f, I'g, I'h e I'i



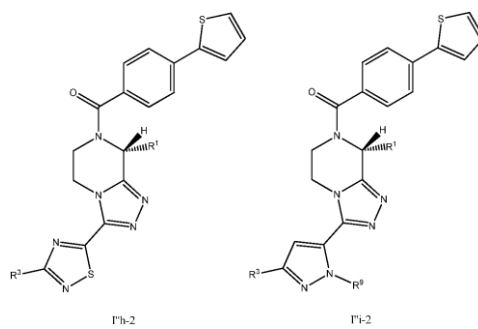
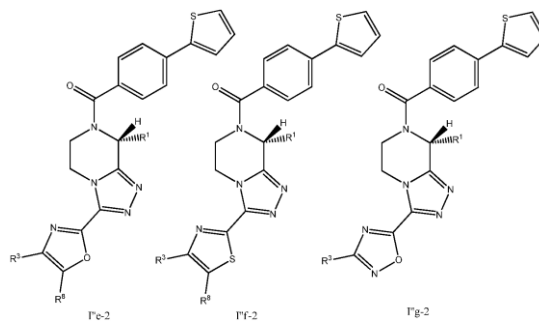
y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Ar^1 , R^1 , R^3 , R^8 y R^9 son como se definió en la reivindicación 1.

10

15. El compuesto de la reivindicación 14 seleccionado de las Fórmulas I'e-1, I'f-1, I'g-1, I'h-1, I'i-1, I'e-2, I'f-2, I'g-2, I'h-2 e I'i-2



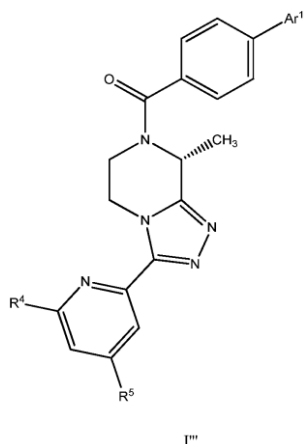
5



10

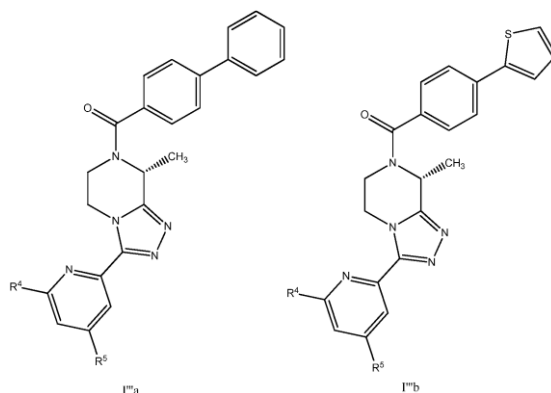
y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , R^3 , R^8 y R^9 son como se definió en la reivindicación 1.

15 16. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula I''



5 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde Ar¹ es fenilo no sustituido, tiofen-2-ilo no sustituido, o 4-fluorofenilo; R⁴ es halo, ciano, metilo o hidroxilo; R⁵ es H o halo.

17. El compuesto de la reivindicación 16 seleccionado de las Fórmulas I'''a e I'''b

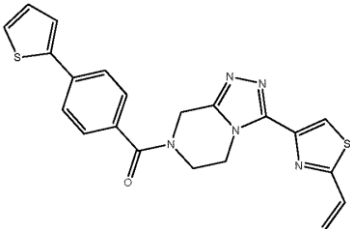
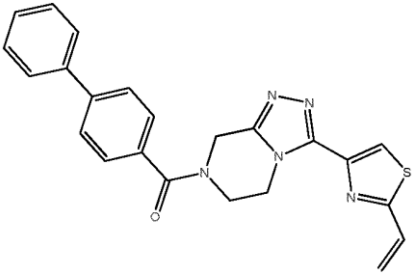
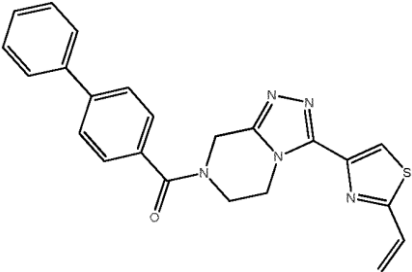
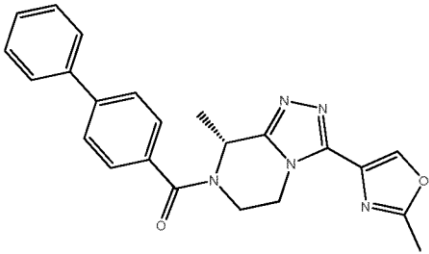
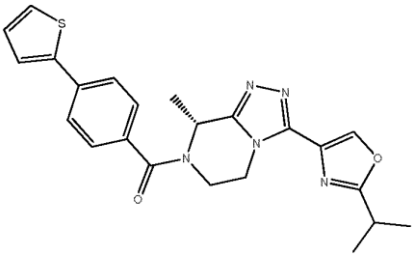


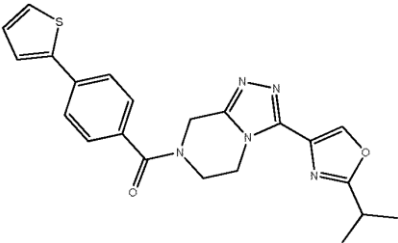
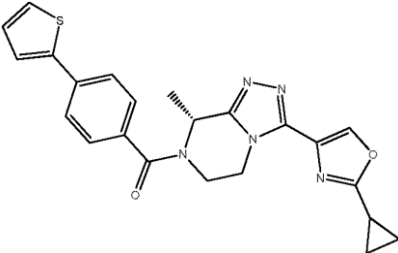
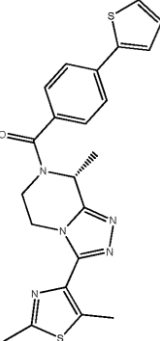
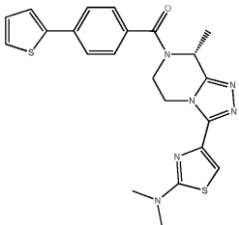
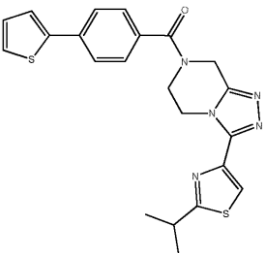
10 y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R⁴ y R⁵ son como se definió en la reivindicación 1.

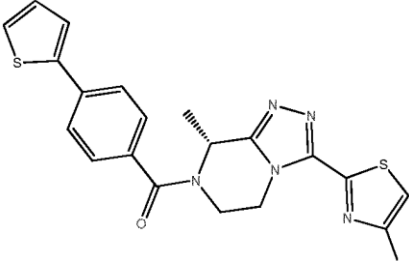
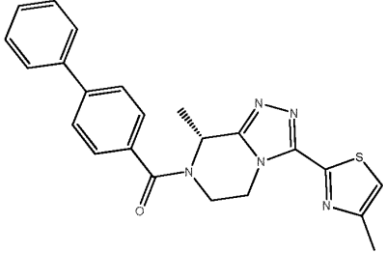
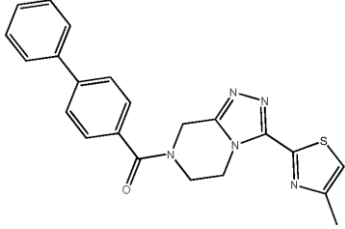
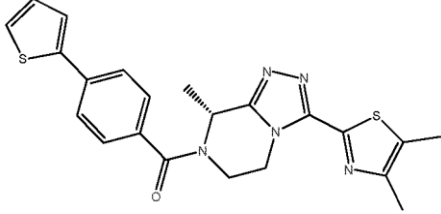
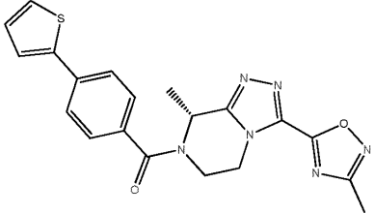
15 18. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

Compuesto No.	Estructura	Nombre químico
1		(R)-(8-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona
2		(R)-[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona

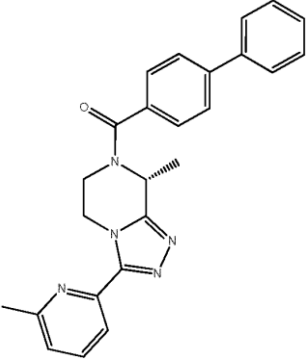
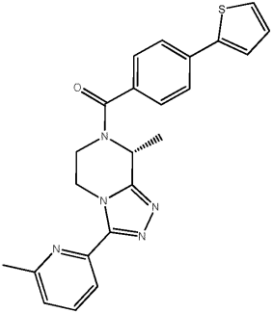
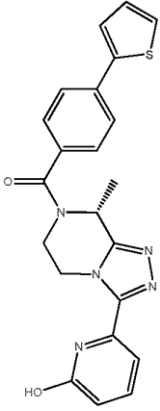
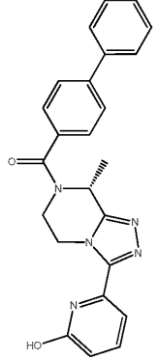
Compuesto No.	Estructura	Nombre químico
3		(3-(2-metilthiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H) -il)(4-(tiofen-2-il)fenil) metanona
4		(4-(tiofen-2-il)fenil)(3-(2-(trifluorometil)thiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
5		(<i>R</i>)-(3-(2-ethylthiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona
6		(<i>R</i>)-[1,1'-bifenil]-4-il(3-(2-ethylthiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) metanona
7		(<i>R</i>)-(8-metil-3-(2-viniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona
8		(<i>R</i>)-[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(2-viniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) metanona

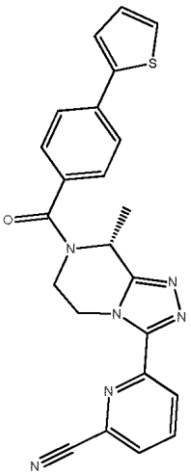
Compuesto No.	Estructura	Nombre químico
9		(4-(tiofen-2-il)fenil)(3-(2-viniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
10		[1,1'-bifenil]-4-il(3-(2-viniltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
11		(R)-(8-metil-3-(2-metiloxazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona
12		(R)-[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(2-metiloxazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
13		(R)-(3-(2-isopropiloxazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona

Compuesto No.	Estructura	Nombre químico
14		(3-(2-isopropiloxazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona
15		<i>(R)</i> -(3-(2-ciclopropiloxazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona
16		<i>(R)</i> -(3-(2,5-dimetiltiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona
17		<i>(R)</i> -(3-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona
18		(3-(2-isopropiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona

Compuesto No.	Estructura	Nombre químico
19		(R)-(8-metil-3-(4-metiltiazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil) metanona
20		(R)-[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(4-metiltiazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
21		[1,1'-bifenil]-4-il(3-(4-metiltiazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
22		(R)-(3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona
23		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil) metanona

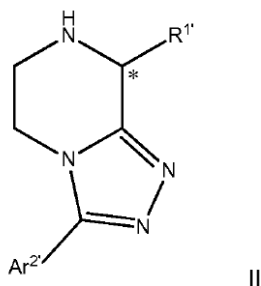
Compuesto No.	Estructura	Nombre químico
24		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil) metanona
25		(R)-(3-(3-ispopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona
26		(R)-(8-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona
27		(R)-[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
28		(R)-(3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo [4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona

Compuesto No.	Estructura	Nombre químico
29		(R)-[1,1'-bifenil]-4-il(8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
30		(R)-(8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona
31		(R)-(3-(6-hidroxi piridin-2-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo [4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona
32		(R)-[1,1'-bifenil]-4-il(3-(6-hidroxi piridin-2-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) metanona

Compuesto No.	Estructura	Nombre químico
33		(R)-6-(8-metil-7-(4-(tiofen-2-il)benzoil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il) picolinonitrilo

y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

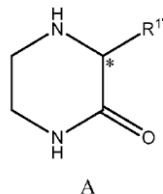
- 5 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 10 20. Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento y/o prevención de la depresión, la ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo síndrome de intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, trastornos reproductivos, anticoncepción y enfermedades dependientes de hormonas sexuales que incluyen, pero sin limitarse a hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma metastásico de próstata, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, fibroma uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome de HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis de ovario (HAIR-AN con hiperplasia de las células tecales luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, captura de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor de ovario o adrenal virilizante), menorragia y adenomiosis.
- 30 22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la supresión de la oleada de LH en la concepción asistida en un paciente.
- 35 23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en provocar la castración masculina e inhibir en comportamiento sexual en los hombres.
24. Proceso de preparación del compuesto 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina de Fórmula II



o sales o solvatos de los mismos, en donde

5 R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono, cada uno de dichos grupos alquilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halo o ésteres; y Ar^2 es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, estando cada uno de los grupos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de un grupo halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, alquilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, fusionado con el grupo arilo o heteroarilo puede ser una o más fracciones cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi; comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

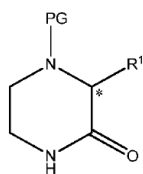
15 a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula A



en donde:

20

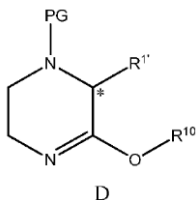
R^1 es como se definió anteriormente; con un reactivo que resulta en un grupo protector N- sp^3 (PG) en el nitrógeno de la amina del compuesto de Fórmula A, en presencia de un agente reductor para obtener un compuesto de la Fórmula C



C;

25

b) convertir el compuesto de Fórmula C con una sal de tri(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)oxonio a fin de obtener un compuesto de Fórmula D

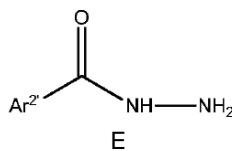


30

en donde la línea continua con una estrella indica que los enantiómeros se entiende que excluyen las mezclas racémicas de los mismos, R^1 es como se define con respecto a la Fórmula II, PG es como se define con respecto a la Fórmula C y R^{10} es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono,

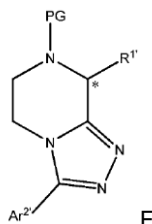
35

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula D con un compuesto de Fórmula E



5 o una sal o solvato del mismo, en donde

Ar² se define como anteriormente con respecto a la Fórmula II; a fin de obtener un compuesto de Fórmula F

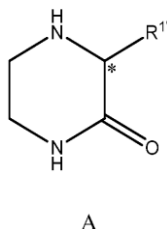


10 en donde la línea continua con una estrella indica que los enantiómeros se entiende que excluyen las mezclas racémicas de los mismos, R¹ es como se define con respecto a la Fórmula II, PG es como se define con respecto a la Fórmula C y Ar² es como se definió con respecto a la Fórmula E; y

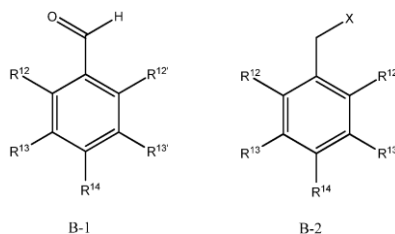
15 d) desproteger el compuesto de Fórmula F con un reactivo de desprotección adecuado para producir un compuesto de Fórmula II o una sal o solvato del mismo.

25. El proceso de la reivindicación 24, en donde las etapas a) a d) son como sigue:

20 a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula A



25 en donde la línea continua con una estrella indica que los enantiómeros se entiende que excluyen las mezclas racémicas de los mismos, R¹ es como se define en la reivindicación 24; con un reactivo que resulta en un grupo protector de N-sp³ en el nitrógeno de la amina del compuesto de Fórmula A de Fórmula B1 o Fórmula B2

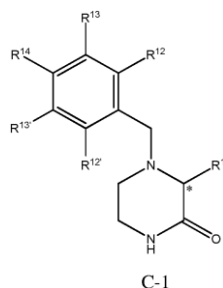


30 en donde,

35 R¹², R¹²ⁱ, R¹³, R¹³ⁿ y R¹⁴ son H, o R¹⁴ es metoxi y R¹², R¹²ⁱ, R¹³ y R¹³ⁿ son H, o R¹² y R¹⁴ son metoxi y R¹²ⁱ, R¹³ y R¹³ⁿ son H, o R¹², R¹²ⁱ y R¹⁴ son metoxi y R¹³ y R¹³ⁿ son H, X es Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf,

ya sea a través de alquilación directa del nitrógeno de la amina cuando se utiliza el compuesto de Fórmula B2, o en presencia de un agente reductor cuando se utiliza un compuesto de Fórmula B1 para obtener en última instancia un compuesto de Fórmula C-1

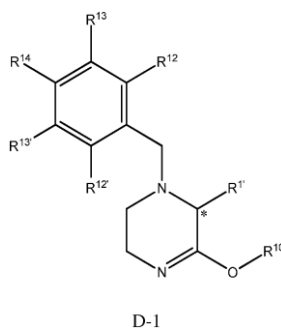
40



en donde la línea continua con una estrella indica que los enantiómeros se entiende que excluyen las mezclas racémicas de los mismos, y R^1 , R^{12} , R^{12} , R^{13} , R^{13} y R^{14} son como definió anteriormente;

5

b) convertir el compuesto de Fórmula C-1 con una sal de tri(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)oxonio (reactivos de tipo Meerwein), o alquilsulfato de 1 a 2 átomos de carbono, o cloroformiato de 1 a 2 átomos de carbono, o el uso de $PCl_5/POCl_3$ /hidroxialquilo de 1 a 2 átomos de carbono a fin de obtener un compuesto de Fórmula D-1



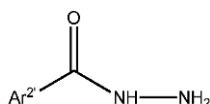
10

en donde la línea continua con una estrella indica que los enantiómeros se entiende que excluyen las mezclas racémicas de los mismos, y R^1 , R^{12} , R^{12} , R^{13} , R^{13} y R^{14} son como se definieron anteriormente y R^{10} es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono

15

en presencia de una base;

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula D-1 con un compuesto de Fórmula E

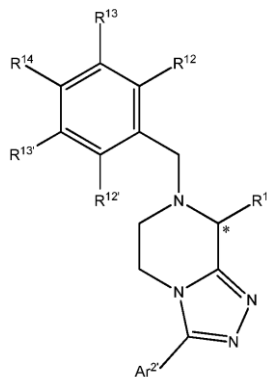


E

20

o una sal o solvato del mismo, en donde

Ar^2 se define como anteriormente con respecto a la Fórmula II; a fin de obtener un compuesto de Fórmula F-1



F-1

25

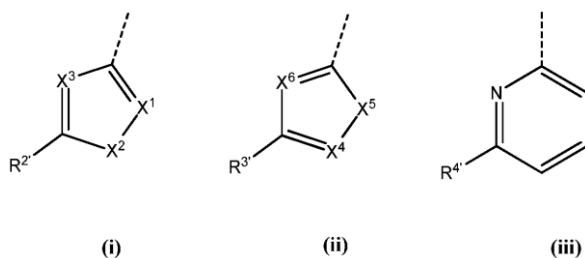
en donde la línea continua con una estrella indica que los enantiómeros se entiende que excluyen las mezclas racémicas de los mismos, y R^1 , R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} y Ar^2 son como se definió anteriormente; y

5 d) la desprotección del compuesto de Fórmula F-1 con un reactivo de desprotección para proporcionar un compuesto de Fórmula II o una sal o solvato del mismo.

26. El procedimiento de la reivindicación 25, en donde R^{12} y R^{14} son metoxi y $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} , $R^{12'}$ y R^{14} son metoxi y R^{13} y $R^{13'}$ son H.

10 27. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en donde la base en la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio.

15 28. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en donde Ar^2 es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo que consiste de anillos (i), (ii) y (iii)



en donde

20 X^1 es N o C- R^6 en donde R^6 es H, flúor o metilo;

X^2 es O o S;

X^3 es N, o X^3 es CH con la condición de que X^1 es N y X^2 es N- R^7 , en donde R^7 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado o ciclopropilo;

25 R^2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alqueno de 2 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono cicloalquilo, di(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)amino, fenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o N-morfolinilo;

X^4 es N o CR⁸ en donde R^8 es H o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

X^5 es O o S;

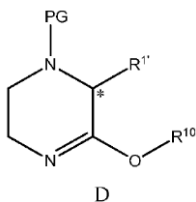
30 X^6 es N o X^6 es CH con la condición de que X^4 es N y X^5 es N- R^9 en donde R^9 es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono o alquilo de 3 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 átomos de carbono, o X^4 es N, X^5 es N- R^9 en donde R^9 es metilo y X^6 es CH;

R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alqueno de 2 a 3 átomos de carbono lineal o ramificado, cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono, di(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)amino, fenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o N-morfolinilo;

35 R^4 es ciano, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono o hidroxilo.

29. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en donde R^1 es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo éster.

40 30. Un compuesto de Fórmula D



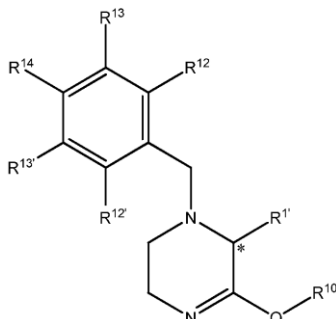
45 o una sal o solvato del mismo, en donde

la línea continua con una estrella indica que los enantiómeros se entiende que excluyen las mezclas racémicas de los mismos, R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono, estando cada uno de dichos grupos alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno más grupos seleccionados de halo o ésteres;

50 PG es un grupo protector N-sp³ que es un grupo bencilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos donantes de

electrones seleccionados de alcohol, alcoxi, amino, y alquilo; y R^{10} es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono.

31. El compuesto de la reivindicación 30 que tiene Fórmula D-1



o una sal o solvato del mismo, en donde

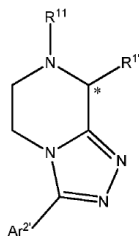
a línea continua con una estrella indica que los enantiómeros individuales están destinados, excepto las mezclas racémicas de los mismos;

R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$ y R^{14} son H, o R^{14} es metoxi y R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} y R^{14} son metoxi y $R^{12'}$, R^{13} y $R^{13'}$ son H, o R^{12} , $R^{12'}$ y R^{14} son metoxi y R^{13} y $R^{13'}$ son H; y $R^{1'}$ y R^{10} son como se definen en la reivindicación 30.

32. El compuesto de la reivindicación 30 o 31, en donde $R^{1'}$ es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo éster.

33. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 31 que es (R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropirazina o (S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropirazina.

34. Un compuesto de Fórmula III



III

o sales o solvatos de los mismos, en donde

línea continua con una estrella indica que los enantiómeros individuales están destinados, excepto las mezclas racémicas de los mismos;

$R^{1'}$ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono, cada uno de dichos grupos alquilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halo o ésteres;

$Ar^{2'}$ es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, estando cada uno de los grupos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de un grupo halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, alquilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, fusionado con el grupo arilo o heteroarilo puede ser una o más fracciones cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi; y

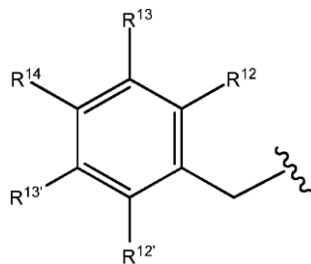
R^{11} es H o un grupo protector N- sp^3 que es un grupo bencilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos donadores de electrones seleccionados de alcohol, alcoxi, amina, y alquilo;

con la condición de que el compuesto de Fórmula III no es

-Clorhidrato de (R)-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-feniltiazol,

- 5
- Sal diclorhidrato de (R)-8-metil-3-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,
 - Sal clorhidrato de (R)-2-(4-clorofenil)-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol,
 - Sal clorhidrato de (R)-2-(4-fluorofenil)-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol,
 - (S)-8-metil-3-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,
 - (S)-2-(4-fluorofenil)-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol,
 - (S)-4-(4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-il)morfolina.

- 10 35. El compuesto de la reivindicación 34 o una al o solvato del mismo, en donde R₁₁ es H o



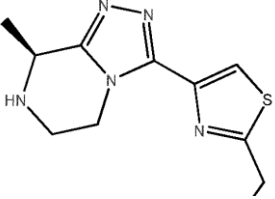
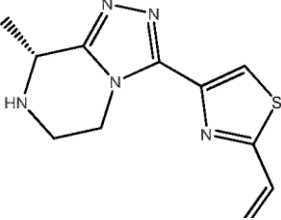
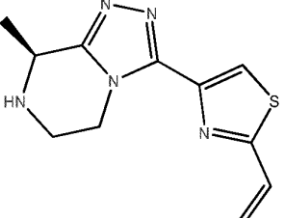
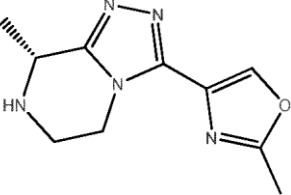
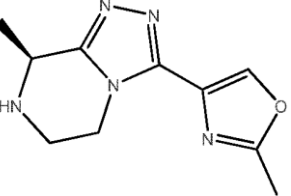
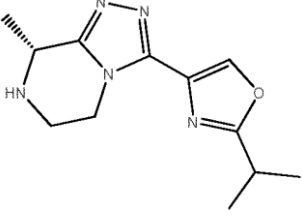
- 15 en donde

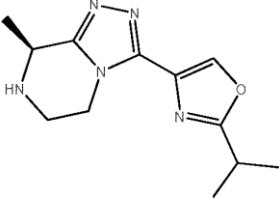
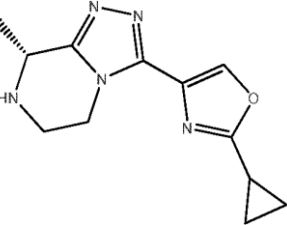
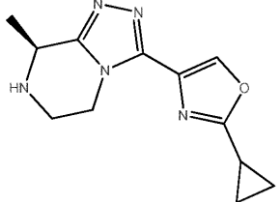
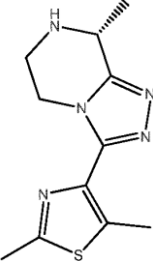
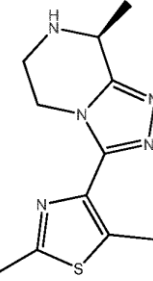
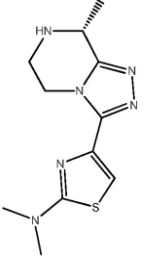
R¹², R^{12'}, R¹³, R^{13'} y R¹⁴ son H, o R¹⁴ es metoxi y R¹², R^{12'}, R¹³ y R^{13'} son H, o R¹² y R¹⁴ son metoxi y R^{12'}, R¹³ y R^{13'} son H, o R¹², R^{12'} y R¹⁴ son metoxi y R¹³ y R^{13'} son H; y R¹ y Ar^{2'} son como se definen en la reivindicación 34.

- 20 36. El compuesto de la reivindicación 34 o 35, en donde R_{1'} es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo éster.

- 25 37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36 seleccionado del grupo que consiste de

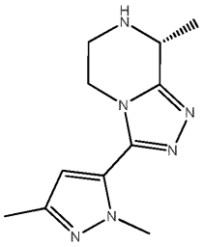
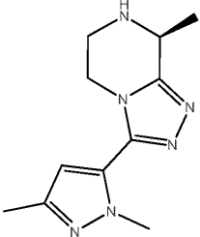
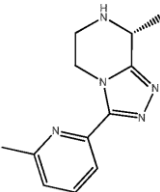
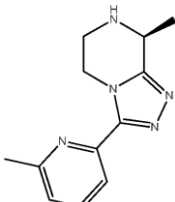
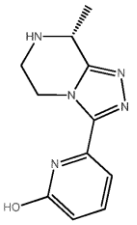
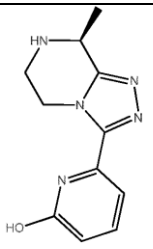
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico
1	<p>Chemical structure of compound 1: (R)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol. The structure shows a 5-membered thiazole ring connected to a 6-membered 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridazine ring system. The pyridazine ring has a methyl group at position 8 and a hydrogen atom at position 2.</p>	(R)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol
2	<p>Chemical structure of compound 2: (S)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol. The structure is identical to compound 1, but with a different stereochemistry at the 2-position of the pyridazine ring.</p>	(S)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol
3	<p>Chemical structure of compound 3: (R)-2-etil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol. The structure is identical to compound 1, but with an ethyl group instead of a methyl group at position 2 of the pyridazine ring.</p>	(R)-2-etil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol

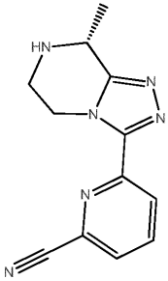
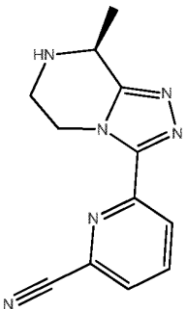
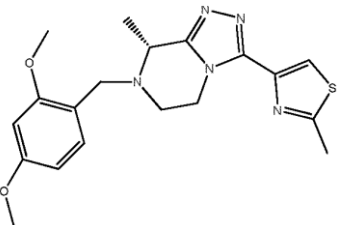
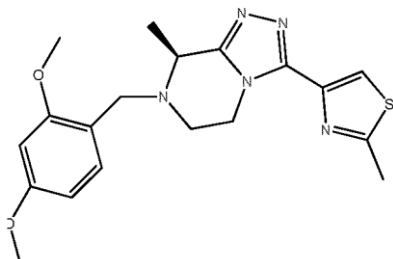
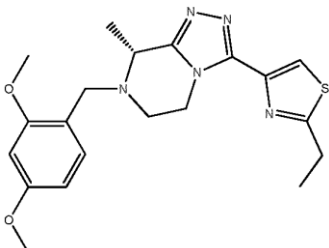
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico
4		(S)-2-etil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol
5		(R)-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-viniltiazol
6		(S)-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-viniltiazol
7		(R)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol
8		(S)-2-metil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol
9		(R)-2-isopropil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol

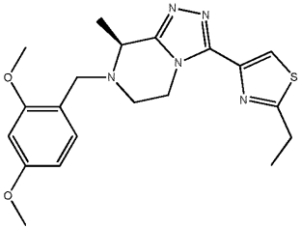
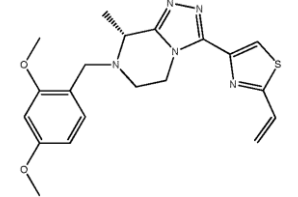
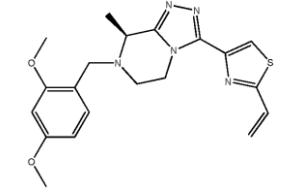
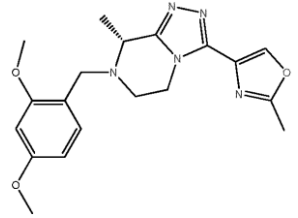
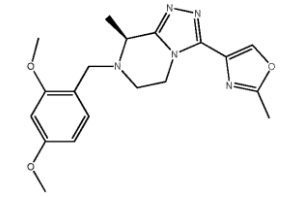
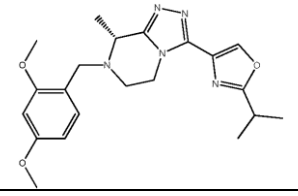
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico
10		(S)-2-isopropil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol
11		(R)-2-ciclopropil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol
12		(S)-2-ciclopropil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol
13		(R)-2,5-dimetil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol
14		(S)-2,5-dimetil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol
15		(R)-N,N-dimetil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-amina

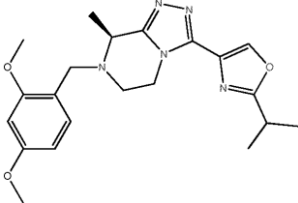
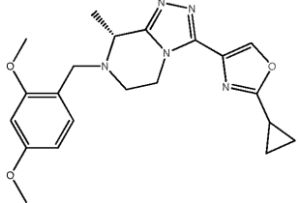
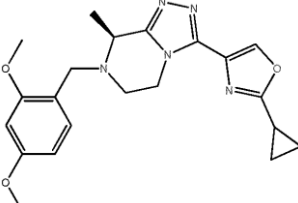
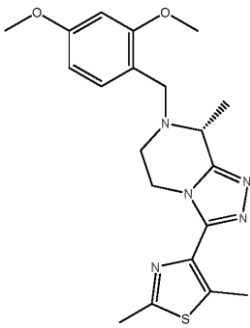
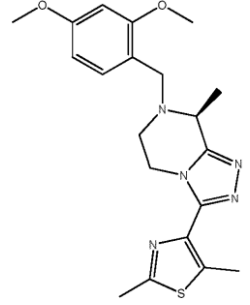
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico
16		(S)-N,N-dimetil-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol-2-amina
17		(R)-4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol
18		(S)-4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol
19		(R)-4,5-dimetil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol
20		(S)-4,5-dimetil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)tiazol
21		(R)-3-metil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
22		(S)-3-metil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

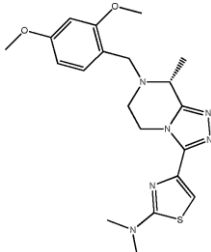
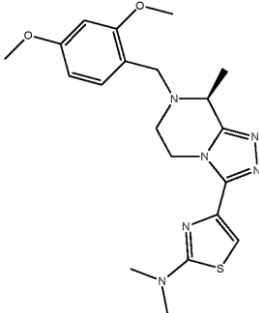
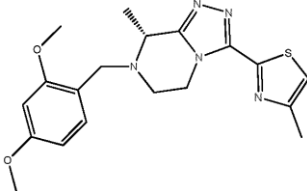
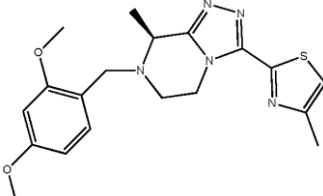
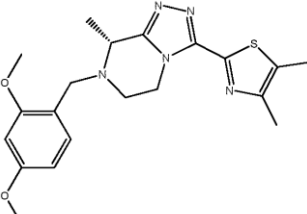
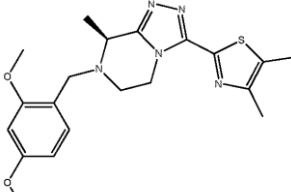
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico
23		(R)-3-metil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazole
24		(S)-3-metil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazole
25		(R)-3-isopropil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazole
26		(S)-3-isopropil-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazole
27		(R)-4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol
28		(S)-4-metil-2-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol

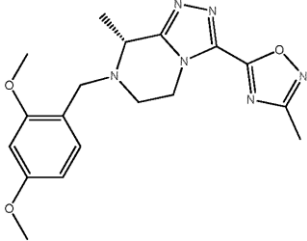
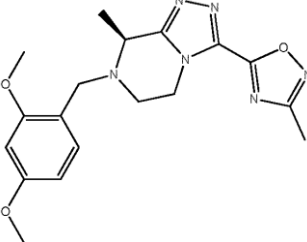
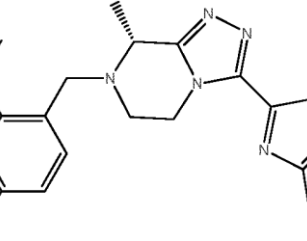
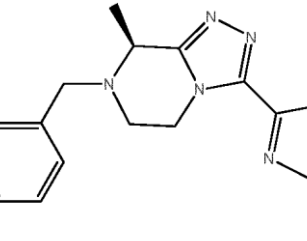
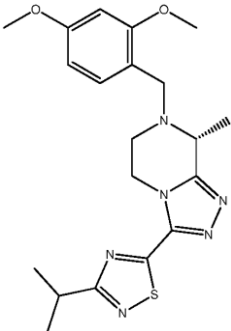
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico
29		(R)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina
30		(S)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina
31		(R)-8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina
32		(S)-8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina
33		(R)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)piridin-2-ol
34		(S)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)piridin-2-ol

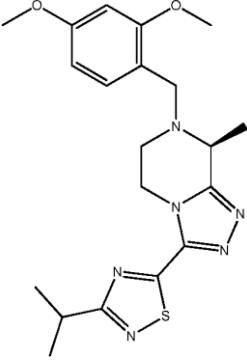
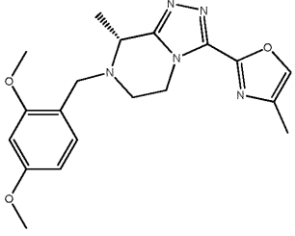
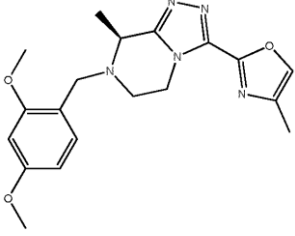
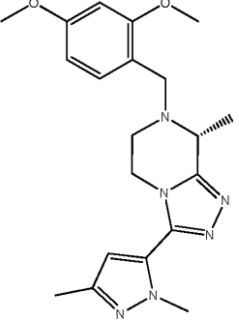
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico
35		(R)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)picolinonitrilo
36		(S)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)picolinonitrilo
37		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-metil-tiazol
38		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-metil-tiazol
39		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-etil-tiazol

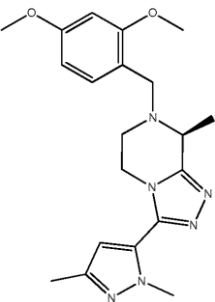
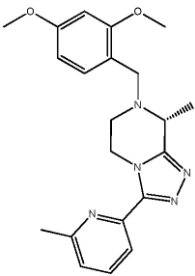
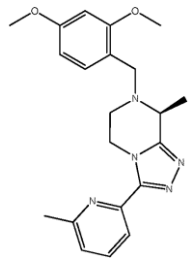
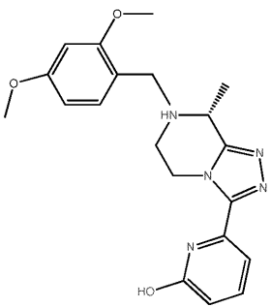
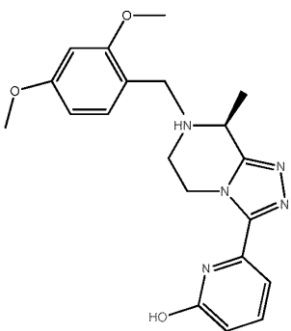
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico
40		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-etil-tiazol
41		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-vinil-tiazol
42		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-vinil-tiazol
43		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-metil-oxazol
44		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-metil-oxazol
45		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-isopropil-oxazol

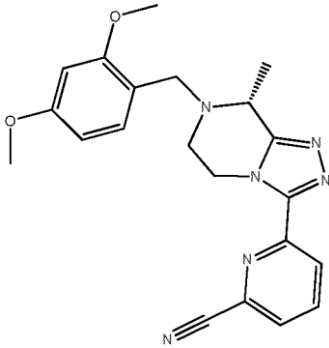
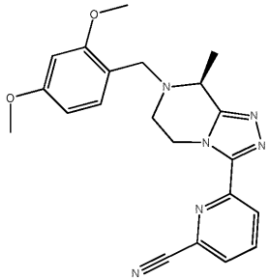
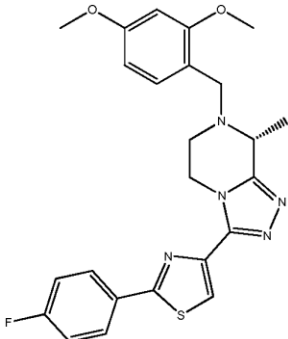
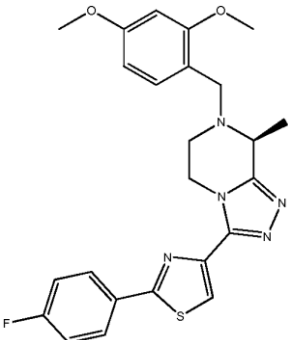
Compuesto n°	Estructura	Nombre químico
46		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo 4,3-a]pirazin-3-il)-2-isopropiloxazol
47		(R)-2-ciclopropil-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol
48		(S)-2-ciclopropil-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)oxazol
49		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2,5-dimetiltiazol
50		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2,5-dimetiltiazol

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico
51		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-N,N-dimetiltiazol-2-amina
52		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-N,N-dimetiltiazol-2-amina
53		(R)-2-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-4-metil-tiazol
54		(S)-2-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-4-metil-tiazol
55		(R)-2-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-4,5-dimetiltiazol
56		(S)-2-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-4,5-dimetiltiazol

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico
57		(R)-5-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol
58		(S)-5-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol
59		(R)-5-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol
60		(S)-5-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol
61		(R)-5-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-3-isopropil-1,2,4-tiadiazol

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico
62		(S)-5-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-3-isopropil-1,2,4-tiadiazol
63		(R)-2-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-4-metiloxazol
64		(S)-2-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-4-metiloxazol
65		(R)-7-(2,4-dimetoxibencil)-3-(1,3-dimetil-1Hpirazol-5-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico
66		(S)-7-(2,4-dimetoxibencil)-3-(1,3-dimetil-1Hpirazol-5-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina
67		(R)-7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina
68		(S)-7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina
69		(R)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)piridin-2-ol compuesto con 1-etil-2,4-dimetoxibenceno (1:1)
70		(S)-6-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)piridin-2-ol compuesto con 1-etil-2,4-dimetoxibenceno (1:1)

Compuesto n°	Estructura	Nombre químico
71		(R)-6-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)picolinonitrilo
72		(S)-6-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)picolinonitrilo
73		(R)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-(4-fluorofenil) tiazol
74		(S)-4-(7-(2,4-dimetoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-3-il)-2-(4-fluorofenil) tiazol

38. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 37 o una sal o solvato del mismo para la síntesis de un ingrediente farmacéutico activo.

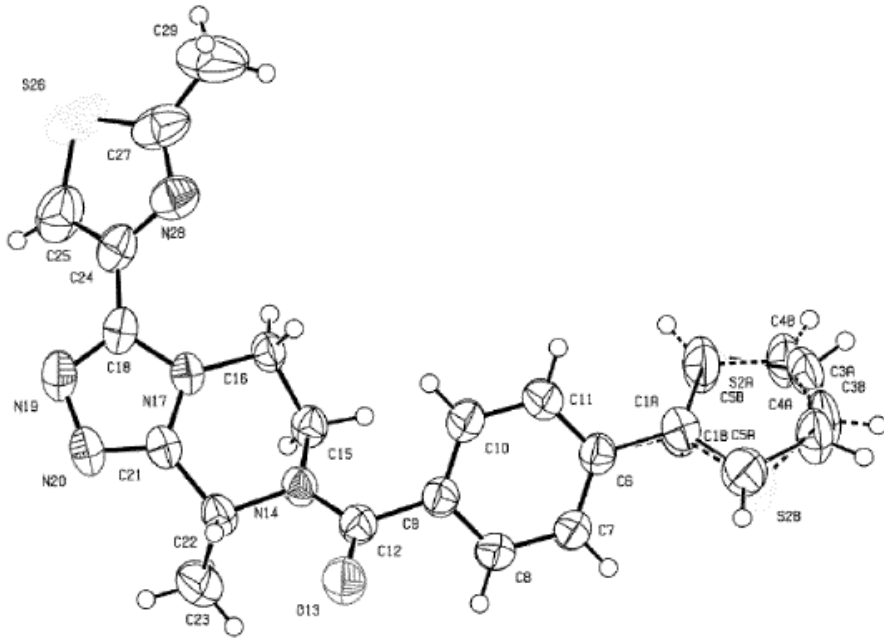


FIG. 1

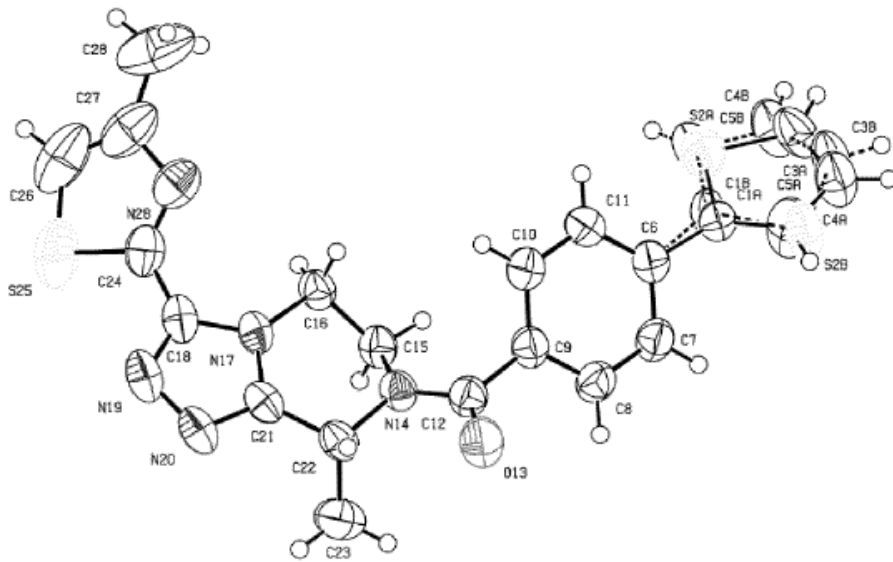
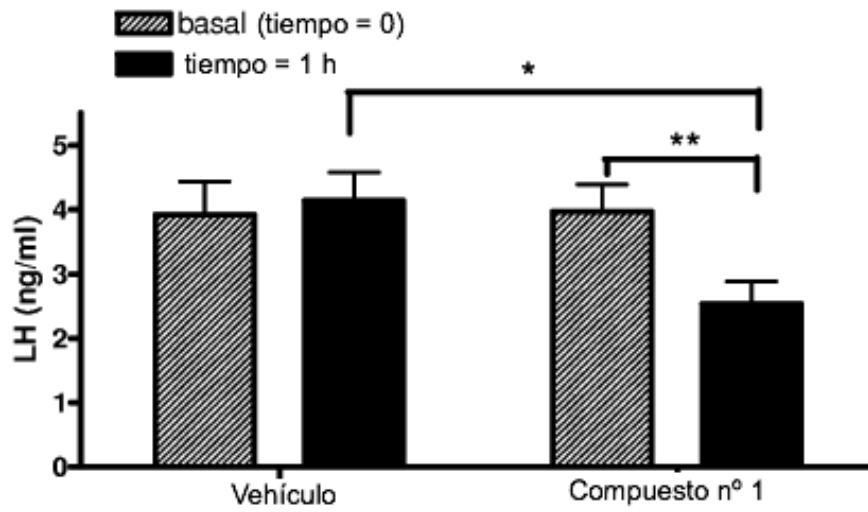
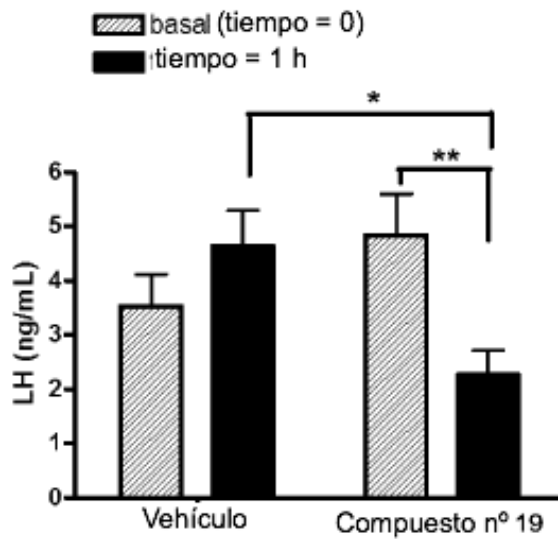


FIG. 2



* $p = 0.0125$ para comparación del compuesto nº 1 con el grupo del vehículo a T = 1 h, prueba t desapareada
 ** $p = 0.0057$ en el grupo del compuesto nº 1, comparación del basal versus T = 1 h, prueba t pareada

FIG. 3



* $p = 0.0163$ para comparación del compuesto nº 19 con el grupo del vehículo a T = 1 h, prueba t desapareada
 ** $p = 0.0065$ en el grupo del compuesto nº 1, comparación del basal versus T = 1 h, prueba t pareada

FIG. 4

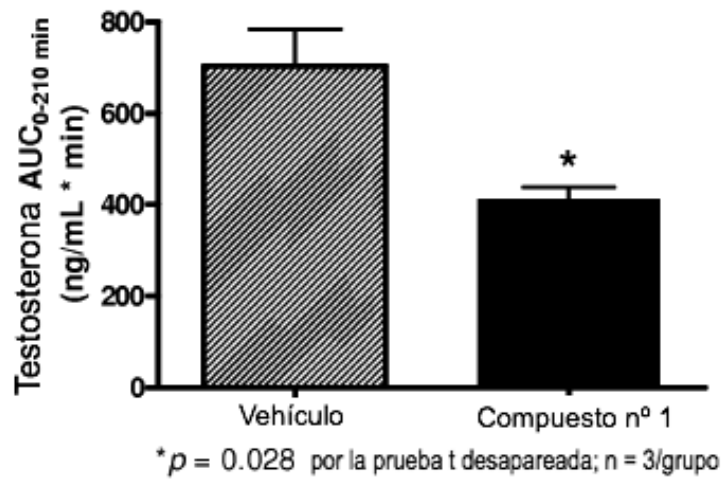


FIG. 5